

UNIVERSITE DE CLERMONT
FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
ANNÉE 1968

N°

41

THÈSE

POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

Jean-Louis AUBLET-CUVELIER

né le 6 janvier 1937 à Boulogne-Billancourt (Seine)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 29 OCTOBRE 1968

Contribution à l'étude de la NÉPHROPATHIE de L'OXALOSE

Président : M. TERRASSE, professeur

Membres du Jury { M. PETIT, professeur
M. VENRIES DE LAGUILLAUMIE, maître de conférences agrégé.
M. MARCHEIX, maître de conférences délégué

G. DE BUSSAC
CLERMONT-FERRAND
1 9 6 9

UNIVERSITE DE CLERMONT
FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
ANNÉE 1968 N°

THÈSE

POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

Jean-Louis AUBLET-CUVELIER

né le 6 janvier 1937 à Boulogne-Billancourt (Seine)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 29 OCTOBRE 1968

Contribution à l'étude de la NÉPHROPATHIE de L'OXALOSE

Président : M. TERRASSE, professeur

Membres du Jury { M. PETIT, professeur
M. VENRIES DE LAGUILLAUMIE, maître de conférences agrégé.
M. MARCHEIX, maître de conférences délégué

G. DE BUSSAC
CLERMONT-FERRAND
1 9 6 9

UNIVERSITE DE CLERMONT

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Doyen : G. MEYNIEL
Assesseur : M. COULET

Doyen honoraire : M. CUVELIER
Directeur honoraire : M. MERLE

Professeurs honoraires : Mine BLANQUET, MM. BUREAU, POMMÉ

I. — Professeurs titulaires

MM. BARRIER	Clinique chirurgicale A.
BASTIDE	Chimie biologique et pharmacodynamie.
BAUDON	Clinique obstétricale.
BERGER	Chimie analytique
BERGERON	Pathologie médicale.
COULET	Botanique et microbiologie.
CUVELIER	Hydrologie et climatologie.
DASTUGUE	Biochimie médicale.
DAUPHIN	Chimie pharmaceutique et toxicologie.
DELAGE	Anatomie pathologique.
FEBVRE	Pharmacie galénique.
GRAS	Clinique médicale
JACQUEMET	Technique chirurgicale.
JALLUT	Sémiologie médicale.
LATAIX	Pathologie chirurgicale.
MERCIER	Anatomie.
MEYNIEL	Biophysique médicale.
MOLINA	Clinique pneumo-ptisiologique.
PETIT	Médecine légale et médecine sociale.
POROT	Clinique neurologique et psychiatrique.
POURRAT	Matière médicale.
Mlle RAMPON	Thérapeutique.
ROUHER	Clinique ophtalmologique.
TERRASSE	Clinique médicale B.
THIÉBLOT	Physiologie.
THOMAS	Clinique oto-rhino-laryngologique.
TRONCHE	Pharmacie chimique.
TURCHINI	Histologie et embryologie.
VAURS	Bactériologie et hygiène.
WILLEMIN-CLOG	Clinique médicale infantile.

II. — Professeur titulaire à titre personnel

MM. CHAMPEIX	Médecine légale et Médecine du travail.
VIALLET	Electro-radiologie.

III. — Professeurs sans chaire

MM. ALFIERI	Biophysique médicale.
CLUZEL	Bactériologie.
DUCHÊNE-MARULLAZ	Physiologie.
GERMAIN	Clinique chirurgicale B.
MENUT	Pédiatrie et puériculture.

IV. — Maîtres de Conférences agrégés

Mlle CHATONIER	Chimie minérale et minéralogie.
Mme GAILLARD	Physique pharmaceutique.
Mme MOINADE	Médecine générale et thérapeutique.
M. PIGNIDE	Médecine générale.
Mme POURRAT	Botanique.
M. V. DE LAGUILLAUMIE	Anatomie pathologique.

V. — Agrégés

MM. FOURRIER	Orthopédie.
HOUDARD	Chirurgie générale.
JANNY	Neuro-chirurgie.
RENARD	Pneumo-ptisiologie.
TOURNILHAC	Neurologie et psychiatrie.

VI. — Délégués dans les fonctions de Maîtres de Conférences

MM. MALET	Histologie et embryologie.
MARCHEIX	Médecine générale et thérapeutique.
PLAGNE	Cancérologie.

Attaché principal : M. BERTHON

Conservateur de la Bibliothèque : M. ARCHIMBAUD

La Faculté décide que les opinions émises dans les travaux et mémoires présentés à l'occasion d'une soutenance de thèse de Doctorat en Médecine ou en Pharmacie, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner, ni approbation ni improbation. (Délibération en date du 6 juin 1956).

A MON PÈRE

Le Professeur CUVELIER

Doyen Honoraire de la Faculté.
Professeur d'Hydrologie et Climatologie
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'honneur
Officier de l'Ordre National du Mérite
Commandeur des Palmes Académiques
Chevalier de la Santé Publique

*Son exemple a suscité notre vocation.
Il a inspiré ce travail.
Qu'il trouve, ici, l'expression de notre
reconnaissance et de notre affection.*

A TOUTE MA FAMILLE

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur TERRASSE

Professeur de Clinique Médicale
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'honneur
Croix de Guerre 1939-45 et des T.O.E.
Officier des Palmes Académiques

*Il nous a fait le très grand honneur de
présider le jury de cette thèse.*

*Nous avons eu le privilège d'apprécier, au
cours de notre externat puis de notre inter-
nat, son sens clinique et l'étendue de sa cul-
ture.*

*Nous sommes fier de pouvoir nous dire
son élève.*

*Nous lui en sommes infiniment reconnais-
sant et le prions de croire à notre respec-
tueux attachement.*

A NOTRE JURY DE THÈSE

Monsieur le Professeur PETIT

Professeur de Médecine Légale et Médecine Sociale
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'honneur
Officier des Palmes Académiques.

Il nous a toujours accueilli avec bienveillance, nous permettant de prendre part à son enseignement.

Qu'il veuille bien trouver, ici, l'expression de notre très respectueuse gratitude.

Monsieur le Professeur Agrégé VENRIES de LAGUILLAUMIE

Maître de Conférences Agrégé (Anatomie Pathologique)
Biologiste des Hôpitaux

Nous lui devons une partie des études anatomopathologiques qui sont présentées dans ce travail.

Nous le prions de recevoir nos très vifs remerciements pour avoir accepté d'en juger l'ensemble.

Monsieur le Docteur MARCHEIX

Maître de Conférences Délégué (Médecine Générale)

A l'orée de nos études médicales, nous avons bénéficié de ses qualités didactiques.

Il a été notre Conférencier d'Internat.

Nous lui demandons de trouver dans cette thèse le témoignage de notre reconnaissance et de notre profonde amitié.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE
ET DES HOPITAUX DE CLERMONT-FERRAND

A MES AMIS
ASSISTANTS, INTERNES, EXTERNES

A Madame le Docteur FONCK

Chef de Travaux (Anatomie Pathologique)

*Que nous remercions tout particulièrement
pour sa collaboration dans le domaine de
l'anatomie pathologique.*

*Nous remercions tout le personnel du Labo-
ratoire de la Chaire d'Hydrologie et de Cli-
matologie où a été réalisée la partie expé-
rimentale de ce travail.*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INTRODUCTION

LE rôle de l'acide oxalique dans la genèse de certaines manifestations pathologiques préoccupe depuis longtemps médecins et biologistes.

Une somme importante de publications sur les aliments oxalophores, sur les sources endogènes (foie, colon) d'acide oxalique, sur la lithogénie des calculs urinaires d'oxalate de chaux, sur la « diathèse oxalique » témoigne de l'ancienneté de ce souci.

Mais seul, le recours à de nouveaux moyens d'exploration, précis et sûrs, comme les ponctions-biopsies, les méthodes spécifiques de dosage de l'acide oxalique dans les liquides biologiques, les explorations radiologiques fines, a permis d'isoler et de décrire,

- à côté d'une hyperoxalurie modérée et silencieuse,*
- à côté d'une lithiase oxalique dans la genèse de laquelle intervient aussi bien une hyperoxalurie modérée que des troubles du métabolisme calcique,*

une affection liée à une erreur du métabolisme d'origine probablement génétique aboutissant à une thésaurismose oxalique qui frappe avant tout le rein, mais peut intéresser beaucoup d'autres organes. C'est à cette maladie qu'est réservé le nom d' « oxalose ».

Il est possible, par diverses techniques, de reproduire expérimentalement la maladie et cette possibilité doit permettre de mieux connaître et de mieux soigner la maladie humaine.

Ce travail est une contribution à l'étude dans le domaine clinique et dans le domaine expérimental de cette entité pathologique aujourd'hui bien définie.

CHAPITRE PREMIER

NOTIONS ACTUELLES SUR L'OXALOSE

L'OXALOSE est pour les auteurs actuels (71, 91, 17), une thésaurismose de l'acide oxalique : Maladie du métabolisme de cet acide, d'origine vrai emblablement génétique, cette anomalie se traduit par la précipitation de cristaux d'oxalate de calcium au niveau de différents tissus et plus particulièrement au niveau du parenchyme rénal.

Cette localisation domine, et la symptomatologie et le pronostic de l'affection.

Un cadre étroit est ainsi défini. Il exclut grand nombre de phénomènes pathologiques où se trouve impliqué l'acide oxalique, comme la plupart des lithiases oxaliques, comme les augmentations du pool de l'acide oxalique d'origine digestive, ou encore l'hyperoxalurie parfois notée au cours de la goutte.

L'oxalose est une affection rare, en effet, le nombre de cas relevés dans la littérature mondiale dépasse tout au plus la centaine. Il s'agit le plus souvent de diagnostics d'autopsie, mais il est vraisemblable que certaines formes mineures sont ignorées, parce que la symptomatologie en est pauvre, peu spécifique, parce que les examens complémentaires sont restés longtemps imprécis et de réalisation délicate. Les techniques actuelles de dosage de l'acide oxalique, la ponction biopsie rénale, l'étude de la moelle osseuse modifieront peut-être cette impression.

FACTEURS ETIOLOGIQUES

L'AGE.

La maladie atteint classiquement les sujets jeunes : enfants ou adolescents.

Ainsi, l'observation princeps de Lepoutre en 1925 (93) rapporte l'« Infiltration du parenchyme rénal par des cristaux » chez un enfant. Le terme d'« Oxalose » apparaît pour la première fois en 1952 dans *Pediatrics* (22).

Mais l'oxalose de l'adulte existe, et le nombre de cas rapportés augmente plus vite que celui des formes infantiles : en 1959, J.L. Funck-Brentano (61) sur 28 cas retrouve 80 % d'enfants. En 1966, Legrain ne note qu'un peu plus de 50 % de formes pédiatriques (116).

Les premiers symptômes sont décelés à des âges très variables allant de 15 jours (120) à 57 ans (145).

LE SEXE.

On retrouve une nette prédominance masculine.

CARACTÈRES GÉNÉTIQUES.

L'oxalose présente assurément un *caractère familial*.

Ce point signalé pour la première fois en 1953 par Newns (107) se retrouve dans de nombreuses observations où une anamnèse familiale sérieuse a été réalisée. On retrouve ainsi plusieurs cas dans une même fratrie (6, 33, 15, 44, 111, 62).

Le mode de transmission n'est pas prouvé.

Cependant plaident en faveur d'un caractère autosomique récessif (74, 141) :

- la consanguinité des parents (15, 120),
- l'atteinte de plusieurs germains.

Mais on peut retenir également que dans d'autres cas, c'est une simple hyperoxalurie sans thésaurismose qui est retrouvée chez les ascendants, dans la fratrie ou chez les cousins. Et l'on opte alors pour un gène à hérédité intermédiaire : la maladie se traduirait :

- par une hyperoxalurie, chez les hétérozygotes,
- par une oxalose vraie, chez les homozygotes.

C'est dire toute l'importance d'un dosage sûr de l'oxalurie pour le dépistage des hétérozygotes.

SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE

A) LES MANIFESTATIONS RÉNALES.

L'oxalose n'est bien souvent révélée cliniquement que par des signes urologiques ou néphrologiques.

1) *La Lithiase.*

Elle peut être annoncée par une symptomatologie évocatrice : colique néphrétique, hématurie, pyurie, dysurie, ou trompeuse, comme toute lithiase, ou il peut encore s'agir d'une découverte d'examen systématique :

La radiographie sans préparation montre facilement le calcul d'oxalate de calcium opaque aux rayons X. Ils sont ici souvent bilatéraux et peuvent se trouver à tous les étages de l'appareil urinaire, aussi bien caliciels que vésicaux (5).

Mais rappelons encore que Lithiase oxalique et Oxalose ne sont pas synonymes et que l'une peut exister sans l'autre.

2) *La Néphrocalcinose.*

Elle est aussi quelquefois découverte par la radiologie, c'est une néphrocalcinose diffuse, non systématisée, à la limite de la visibilité (4), parfois associée à la lithiase.

Enfin, il peut n'exister qu'une néphrocalcinose histologique visible sur les radiographies de reins isolés à l'autopsie.

3) *Les autres signes de néphropathie.*

Une protéinurie, ou un syndrome néphrotique, voire une polyurie sont peu évocateurs mais signalés par certains.

Nous retiendrons surtout : hématurie et dysurie.

4) *L'Insuffisance rénale.*

Terme évolutif, souvent rapide et inéluctable de la maladie, l'insuffisance rénale prend dans quelques cas l'aspect d'une acidose hyperchlorémique du moins au début. Chez le nourrisson, l'intensité des troubles digestifs (vomissements, diarrhée), la déshydratation pourraient égarer le diagnostic.

B) LES AUTRES MANIFESTATIONS CLINIQUES.

Lorsqu'on sait que des cristaux d'oxalate de calcium peuvent être retrouvés à l'examen histologique de tous les tissus, on ne peut manquer d'être étonné de la pauvreté des manifestations extra-rénales de l'oxalose. Nous retiendrons donc celles qui apportent des arguments diagnostiques.

1) *Les signes cardiaques.*

Les troubles du rythme par anomalie de la conduction auriculo-ventriculaire ou intraventriculaire (128, 73) sont très caractéristiques de l'oxalose.

Certes, ils ont été constatés chez des sujets en insuffisance rénale avancée, mais ils ne semblent pas uniquement dus aux perturbations métaboliques propres de l'insuffisance rénale, car ils ne

disparaissent pas complètement lors de la rééquilibration par hémodialyse.

2) *Les signes ophtalmologiques.*

Certains auteurs ont signalé, à l'examen du fond de l'œil des « foyers albescents » brillants (60) qu'ils attribuent à des dépôts cristallins. D'autres pensent que ce sont des images de foyers dégénératifs communs dans les insuffisances rénales chroniques (68). En effet, beaucoup d'oxalosiques ont un fond d'œil normal ou du type insuffisance rénale.

3) *Les signes osseux.*

Chez le jeune enfant, le retard staturo-pondéral peut prendre le pas sur les signes urinaires.

Les clichés osseux montrent des lignes opaques, transverses et symétriques au niveau des métaphyses, des images de « cerclage » des noyaux d'ossification (17), des images lacunaires dans les métaphyses (siège de lésions histologiques typiques).

Chez l'adulte, les images osseuses semblent, lorsqu'elles existent, tout simplement liées à une hyperparathyroïdie secondaire à l'insuffisance rénale. Quelques auteurs notent seulement une « Ostéodystrophie rénale ».

Au terme de cette énumération des signes cliniques extra-rénaux, nous remarquerons l'absence de signes neurologiques, de signes hématologiques importants (une anémie et une leucopénie très modérées ont été signalées), du moins avant l'installation d'une insuffisance rénale importante.

EVOLUTION

La durée de la maladie est très variable. Le temps écoulé entre la découverte du premier symptôme et le décès va de quelques jours (120) à plus de 26 ans (110). Le pronostic semble d'autant plus sombre que la maladie est découverte précocement : l'oxalose du nourrisson évolue vers la mort en quelques semaines (106, 120).

Mais ce n'est pas une règle absolue, certaines oxaloses de l'adulte ne se sont manifestées que pendant une phase terminale de quelques semaines (145) et certaines formes découvertes dès la petite enfance ont survécu plusieurs années (9).

SIGNES BIOLOGIQUES

Nous envisagerons essentiellement les explorations biologiques spécifiques de la maladie, après avoir rappelé brièvement les autres perturbations.

1) L'INSUFFISANCE RÉNALE.

Elle peut prendre au début de son installation la forme d'une acidose hyperchlorémique qui traduit l'atteinte tubulaire. L'état fonctionnel rénal sera toujours mesuré avec précision car il intervient dans l'interprétation des autres résultats tels que l'oxalurie.

2) LE MÉTABOLISME PHOSPHOCALCIQUE.

Son étude, au cours de l'oxalose n'a jamais été réalisée avec des méthodes assez fines, ou bien elle était perturbée par l'atteinte fonctionnelle du rein.

Certains auteurs ont été frappés par la calciurie basse au cours de ce type de lithiase oxalique et ceci avant l'installation de toute insuffisance rénale. Lorsque cette dernière est apparue, on a pu noter parfois une hypercalcémie ou au moins une calcémie normale qui peut être rattachée à un hyperparathyroïdisme (116).

3) L'EXAMEN DES URINES.

Dans ses modalités de routine, il peut montrer :

— un pH variable, une protéinurie, une hématurie et surtout une infection urinaire qui complique l'évolution.

La cristallurie, faite de cristaux d'oxalate de calcium, constatation très fréquente, n'apporte pas d'arguments diagnostiques.

4) LES DOSAGES DE L'ACIDE OXALIQUE.

Pendant de nombreuses années, les techniques de dosage de l'acide oxalique dans les milieux biologiques ont été aussi nombreuses qu'imprécises ou infidèles. Les chiffres publiés dans les premières observations d'oxalose ne sont pas comparables entre eux et souvent ils doivent être considérés comme faux. Les méthodes actuelles, si elles sont encore longues et délicates, ont le mérite d'être précises, suffisamment spécifiques et de donner des résultats comparables. Nous en citerons deux qui ont ces qualités :

— La technique de Ch. Vittu (92) détermine l'oxalurie par la méthode polarographique à l'eupropium, on en trouve une étude critique dans la thèse de Lemahieu en 1967.

— La technique de J.-L. Pernet et A. Pernet (112) est une adaptation du dosage colorimétrique de l'acide oxalique dans différents milieux biologiques.

Le principe en est le suivant :

Hydrolyse ou défécation, selon sa nature, du milieu où l'on veut doser l'acide oxalique : application de la réaction de Paget et Berger réalisant une réduction de l'acide oxalique par l'hydrogène naissant. L'acide glyoxylique ainsi formé est évalué par la coloration rouge obtenue après addition de chlorhydrate de phénylhydrazine et d'un oxydant en milieu acide.

Grâce à ces techniques peuvent être estimées avec une bonne précision :

a) *L'oxalurie des 24 heures.*

Les taux normaux sont de 20 à 30 mg/24 h.

Dans l'oxalose, des chiffres égaux ou supérieurs à 100 mg/24 h ont été souvent trouvés, c'est un argument diagnostique très important ; en effet, les autres causes, pathologiques ou non, d'hyperoxalurie entraînent rarement de tels chiffres ; nous en parlerons au chapitre du diagnostic différentiel.

L'oxalurie enfin est souvent basse à la phase terminale de l'oxalose, sûrement par défaut d'élimination rénale.

b) *L'oxalémie.*

La normale est de 3 à 4 mg/l selon Pernet (112) ; en fait en pathologie courante (asthme, psychopathie, goutte) l'oxalémie atteint souvent 8 ou 9 mg/l. Dans l'oxalose, la détermination de l'oxalémie n'a été que très rarement faite, elle donnait des chiffres très supérieurs à la normale. Un point important est l'élévation de l'oxalémie au cours de l'insuffisance rénale, qui constitue donc la plus grande cause d'erreur d'interprétation (143).

c) *La clearance de l'acide oxalique.*

La comparaison du taux sanguin et de l'élimination quotidienne d'acide oxalique est donc indispensable pour savoir si l'état rénal est responsable des anomalies observées.

Le rapport hémato-urinaire de l'acide oxalique :

oxalurie en mg/24 heures

oxalémie en mg/litre

normalement de 6 à 9 (112) est moins rigoureux pour le néphrologue que la clearance de l'acide oxalique. Zarembski et Hodgkinson (142) donnent pour valeurs normales de cette clearance chez l'adulte : 3,4 à 5 ml/mn. Chez les hyperoxaluriques, ils ont observé des chiffres de 12,4 à 42,6 ml/mn, mais ils ne rapportent pas de cas d'oxalose confirmée histologiquement.

Ce type de mesure, rendu plus sûr par l'amélioration du dosage de l'oxalurie et surtout de l'oxalémie, devrait faire progresser l'étude de l'oxalose, de ses rapports avec l'hyperoxalurie primitive et peut-être des différentes formes de lithiases oxaliques.

5) LA RECHERCHE ET L'ÉTUDE DES CRISTAUX D'OXALATE DE CALCIUM.

Qu'ils soient une découverte fortuite ou le fruit d'une recherche systématique, les cristaux d'oxalate de calcium, à la condition que leur nature soit rigoureusement établie, signifient par certaines de leurs localisations le diagnostic d'oxalose.

a) Où les rechercher ?

Dans le *culot de centrifugation des urines*, après cristallurie provoquée éventuellement, dans les *calculs urinaires* expulsés ou extraits par le chirurgien, la découverte d'oxalate de calcium est une constatation courante et seuls les cristaux d'oxalate de calcium monohydraté ou whewellite ont une valeur d'orientation (71).

La recherche de cristaux biréfringents dans la *moelle* par la ponction sternale est recommandée puisqu'ils y sont souvent constatés à l'autopsie. En réalité, les résultats positifs sont rares du vivant du malade. Les frottis disperseraient les cristaux (116), les rendant moins apparents, il serait donc intéressant de faire des biopsies osseuses (94).

La *biopsie rénale* est en définitive le geste qui donnera le diagnostic de thésaurismose oxalique. Nous décrirons, ci-dessous, les lésions histologiques évocatrices.

b) Comment identifier les cristaux observés ?

Les dosages chimiques ne peuvent servir qu'à l'étude des calculs urinaires. Sous le microscope, les cristaux d'oxalate de calcium ne donnent pas les réactions de Von Kossa (identifiant les Phosphates, qui peuvent d'ailleurs leur être associés), de Stoelzner, ni de Schultz (urates), et sont reconnus par leur biréfringence en lumière polarisée. La polarographie (99) apporte une certitude plus grande. L'identification est également possible par l'analyse cristallographique : diffractométrie des rayons X, voire micro analyse ponctuelle par sonde électronique (63). Il s'agit de cristaux d'oxalate de calcium monohydraté.

6) AUTRES ANOMALIES BIOLOGIQUES.

L'augmentation de l'élimination urinaire de l'acide glycolique a été démontré, certains en font un test diagnostique. Il existe, de façon inconstante, une hyperaminoacidurie.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

L'étude anatomo-pathologique des prélèvements réalisés par biopsie ou à l'autopsie constitue la base essentielle du diagnostic d'oxalose.

1) LE REIN.

La radiographie des reins isolés permet parfois de reconnaître une néphrocalcinose invisible sur les clichés faits avant le décès.

L'examen histologique révèle des altérations importantes du parenchyme rénal, avec des tubes dilatés, déchiquetés, au sein d'une fibrose interstitielle diffuse, véritable aspect de pyélonéphrite chro-

nique (on sait la fréquence des infections urinaires concomitantes). De nombreux glomérules sont hyalinisés (71, 120). Les cristaux d'oxalate de calcium envahissent le parenchyme rénal. Nous ne reviendrons pas sur leur identification ; seule leur situation précise nous arrêtera : en microscopie optique, ils apparaissent intra-tubulaires, beaucoup plus nombreux au niveau de la corticale qu'au niveau de la médullaire. La microscopie électronique montrerait vraisemblablement que leur siège est intracytoplasmique pour les plus petits du moins ainsi qu'on a pu le constater (64) lors de l'étude d'oxalose rénale expérimentale. Dans ce cas, en effet, la microscopie optique donne les mêmes images qu'en pathologie humaine : les cristaux ayant une consistance beaucoup plus dure que le tissu rénal et surtout que la paraffine sont déplacés par la lame du microtome, ce qui ne se produit pas avec les matières d'inclusion très dures utilisées en microscopie électronique.

2) LES AUTRES ORGANES.

L'infiltration oxalique des organes autres que le rein répond à la définition stricte de la thésaurismose qui nous préoccupe. Les études histologiques réalisées après le décès des malades ont mis en évidence les localisations suivantes :

La moelle osseuse des os plats et des os courts est le deuxième point de l'organisme touché après les reins. Les cristaux sont presque toujours trouvés à l'autopsie, nous avons vu que la ponction sternale ne les mettait que rarement en évidence même quelques semaines avant la mort.

Le myocarde peut aussi être le siège d'infiltration cristalline, au niveau du septum, par exemple, chez les sujets qui ont eu des troubles de la conduction (70, 82, 128). Les cristaux se trouvent entre les fibres myocardiques, certains siègent peut-être dans les fibres musculaires elles-mêmes. Enfin, la média des artères coronaires peut être touchée.

Des cristaux ont été décelés dans la rate, les poumons, la thyroïde, le thymus, le foie, la média de différentes artères, le cartilage de conjugaison des os longs et plus exceptionnellement au niveau du pancréas, des méninges, du cerveau, des muqueuses digestives, des testicules, des surrénales, de l'hypophyse.

Les parathyroïdes ne sont pas épargnées, quelques auteurs ont constaté une hyperplasie, sans adénome, telle qu'on la voit dans certaines insuffisances rénales chroniques d'autre origine.

L'abondance et les multiples sièges de ces cristaux d'oxalate de calcium sont donc très caractéristiques, mais leur spécificité n'est pas absolue : on peut observer de tels dépôts dans différents états pathologiques, ils sont alors très localisés.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Bien qu'il s'agisse d'une affection rare, l'oxalose ne doit pas être un diagnostic d'élimination et pour la reconnaître peut-être faut-il d'abord y penser.

Mais alors, il convient d'écarter devant les symptômes observés, certaines étiologies.

1) L'INSUFFISANCE RÉNALE à marche rapide, surtout chez le jeune enfant, en l'absence de signes radiologiques ne pourra être rattachée à son étiologie que par les dosages biologiques de l'oxalurie et les prélèvements biopsiques. L'étude des parents, des collatéraux apporte quelquefois la notion de maladie familiale dont l'oxalose n'est qu'un exemple.

Comme bien souvent, lorsque les sujets sont vus à un stade d'insuffisance rénale avancée, seule l'autopsie pourra donner la solution.

2) LA LITHIASÉ OXALIQUE pose le problème de toutes les lithiasés, en particulier celui de leur étiologie que nous ne pouvons envisager ici. La découverte exceptionnelle d'une hyperoxalurie commande une orientation de l'enquête étiologique vers l'oxalose. Cette hyperoxalurie intervient d'ailleurs dans la conduite thérapeutique, car le risque de récurrence est important.

3) LA NÉPHRO-CALCINOSE RADIOLOGIQUE ouvre la discussion de nombreux diagnostics, que l'aspect des calcifications oriente parfois (4) :

Les néphro-calcinose papillo-médullaires sont liées principalement à deux affections :

- les ectasies canaliculaires précalicielles (rein en « éponge ») ou maladie de Cacchi et Ricci,
- les acidoses tubulaires de l'enfance.

La maladie de Butler-Albright et le syndrome de Lightwood seront toujours évoqués, même chez l'adulte, alors que les critères diagnostiques ont disparu.

Les néphro-calcinose corticales se voient dans les suites de nécroses corticales qui ont survécu et sont donc connues.

Les néphro-calcinose diffuses ou non systématisées font envisager les hyperparathyroïdies, la sarcoïdose, le syndrome de Burnett, l'hypervitaminose D, les tubulopathies congénitales comme le syndrome de Lowe, en résumé toutes les perturbations du métabolisme calcique.

(La néphro-calcinose de l'oxalate est de ce type anatomo-radiologique).

Par contre, les glomérulo-néphrites chroniques et les pyélo-

néphrites ne semblent pas devoir être considérés comme des formes étiologiques des néphro-calcinoses (71), l'atteinte interstitielle en est plutôt une complication.

4) En définitive, lorsque ces différentes étiologies ont été éliminées, le diagnostic se centre souvent sur le chiffre de l'*oxalurie*, et le problème peut se poser selon trois modes.

PREMIÈRE FORME :

Une hyperoxalurie importante, au moins égale à 100 mg/24 heures est associée à :

- un ou plusieurs signes cliniques décrits ci-dessus,
- plusieurs localisations histologiques de la thésaurismose oxalique,
- la notion, parfois, de maladie familiale.

Il s'agit d'une *oxalose*.

DEUXIÈME FORME :

Une hyperoxalurie importante, supérieure ou égale à 100 mg/24 heures, est accompagnée :

- d'une lithiasie oxalique parfois, ou d'une autre manifestation clinique,
- mais non de signes histologiques,
- de la notion de maladie familiale.

On parle d'*hyperoxalurie primitive*.

En réalité, la limite entre ces deux formes est assez floue. Les deux ont été retrouvées dans certaines familles. Les quelques études du métabolisme de l'acide oxalique réalisées dans l'un ou l'autre type ont donné des résultats similaires. L'hypothèse selon laquelle cette hyperoxalurie primitive ne consisterait qu'en une fuite urinaire anormale d'oxalate, a été rejetée. Enfin, certains auteurs anglosaxons ont publié sous ce titre les observations de sujets présentant de plus une néphrocalcinose oxalique sans infiltration des autres tissus explorés (140). On peut penser comme le suggère Hamburger (71) qu'il s'agit de deux modes d'expression d'une même maladie.

TROISIÈME FORME :

On découvre chez un lithiasique ou parmi les membres de sa famille une *hyperoxalurie modérée* : supérieure à 30 mg mais n'atteignant pas 100 mg par 24 heures.

Après avoir éliminé les hyperoxaluries secondaires à certaines affections comme :

- le diabète sucré,

- certaines altérations hépatiques qui entraînent une destruction insuffisante de l'acide oxalique au niveau du foie,
- certains états colitiques avec présence de parasites ou de bactéries oxaligènes dans l'intestin,
- la goutte,
- les régimes trop riches en aliments oxaliphores, qui n'ont d'ailleurs que peu de répercussion sur l'oxalurie.

On propose le diagnostic d'« *hyperoxalurie mineure* » que l'on observe, par exemple, chez quelques malades porteurs d'une lithiase oxalique apparemment banale mais évolutive (27, 45). Cette constatation ne coïncide d'ailleurs pas avec les cas de lithiases oxaliques familiales.

Il est donc difficile de rattacher cette « hyperoxalurie mineure » à l'oxalose.

PATHOGENIE

D'où vient donc cette masse d'acide oxalique, accumulé dans l'organisme sous forme d'oxalate de calcium ?

S'agit-il d'un apport exogène, d'une production endogène, d'un défaut de destruction, d'un défaut d'élimination ?

1) UN APPORT EXCESSIF D'ACIDE OXALIQUE.

C'est la première hypothèse qui vient à l'esprit. Elle doit être rejetée, en effet :

Le régime alimentaire n'intervient pas. Ainsi les jeunes nourrissons oxalosiques font des formes très évolutives, alors qu'ils sont à une alimentation lactée, donc pauvre en acide oxalique. Chez l'adulte, Cottet (28) a montré que les régimes oxaliprives et les régimes à teneur moyenne en acide oxalique ne modifiaient pas l'oxalurie des sujets normaux. Seuls les régimes hautement oxaliphores entraînent une élévation très transitoire de l'oxalurie, de plus il n'est pas concevable de poursuivre une telle alimentation plusieurs jours à la suite.

Dans l'intestin, *certaines bactéries, certains parasites* seraient capables de produire de l'acide oxalique à partir des glucides. L'hyperoxalurie n'a jamais été abaissée par la désinfection intestinale (56, 77).

2) UNE PRODUCTION D'ACIDE OXALIQUE ENDOGÈNE TROP IMPORTANTE.

C'est l'hypothèse pathogénique la plus séduisante. En effet, de nombreux métabolismes intermédiaires (Fig. 1) peuvent aboutir à la formation d'acide oxalique, du moins *in vitro* et chez l'animal. Nous ne retiendrons que ce qui peut être observé chez l'homme.

a) *A partir des protides.*

Les régimes hyperprotidiques et hypoglucidiques administrés aux hyperoxaluriques accentuent leur trouble (125), la surcharge en glyocolle (gélatine) donne le même résultat.

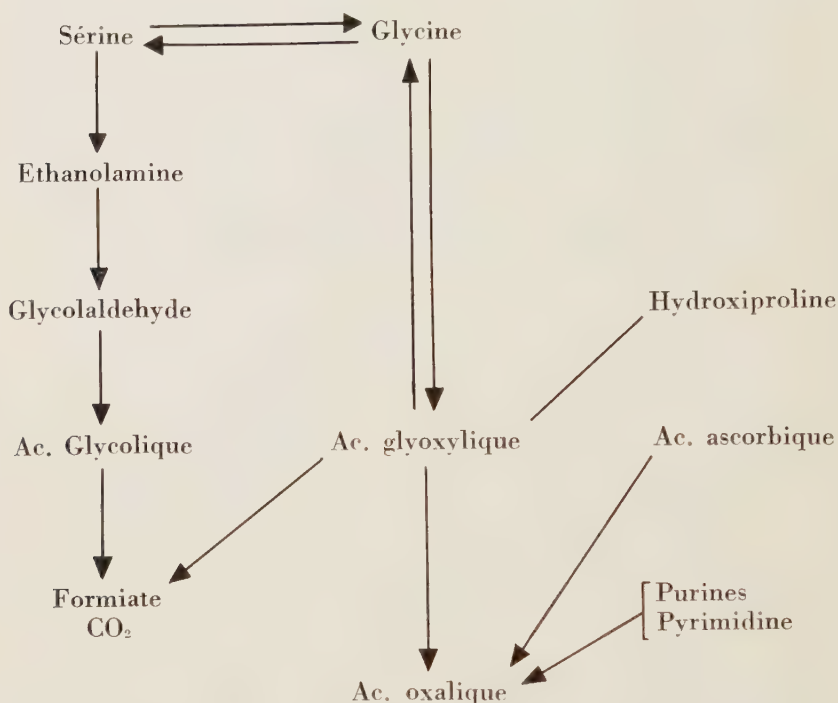


FIG. 1 — Principales voies métaboliques conduisant à l'acide oxalique.

L'existence d'une voie catabolique, conduisant du *glycocolle* à l'acide oxalique a été bien démontrée par la surcharge alimentaire en glycine marquée (C_{13} en 1) qui induit l'apparition d'oxalate marqué dans l'urine (8, 48, 126). Le schéma en serait le suivant :

- la glycine se transforme en acide glyoxylique, sous l'action de la glycine-oxydase,
- l'acide glyoxylique peut être converti en acide oxalique par action d'une mutase (117) ou d'une xanthine-aldéhyde-oxydase (13).

En réalité, chez le sujet normal, cette deuxième réaction serait quantitativement très peu importante, l'acide glyoxylique ayant d'autres destinées ; il peut :

- se transformer en a. glycolique, réaction réversible contrôlée par une flavoprotéine hépatique, la glycolique-oxydase (87), ou par une lacticodeshydrogenase en présence de NAD (104),
- être dégradé en formiate puis CO_2 : décarboxylation oxydative sous l'action d'un enzyme isolé du foie de rat (105), en présence d'acide L glutamique.

On peut donc penser, avec Crawhall, qu'une erreur innée du métabolisme substitue à ces deux voies préférentielles de dégradation de l'acide glyoxylique celle qui conduit à l'acide oxalique.

Buri (17) ayant retrouvé, dans les urines de son oxalosique, une élimination urinaire élevée d'acide glycolique (et d'acide glutamique), pense qu'il y a un blocage de la réaction conduisant au formiate, dû peut-être à l'absence de glyoxalate-décarboxylase. Cette manière d'expliquer l'hyperproduction d'acide oxalique est la plus séduisante actuellement, mais de nombreuses inconnues demeurent.

Le tryptophane est également un précurseur de l'acide oxalique, l'administration de tryptophane marqué augmente la radioactivité de l'acide oxalique urinaire. Il ne semble pas intervenir dans l'oxalose.

Le métabolisme des purines peut conduire à la production d'acide oxalique ; Hodgkinson avec un régime riche en purines obtient une élévation de l'oxalurie dans l'oxalose. Chez certains goutteux, on trouve une oxalurie élevée, mais dans l'oxalose, il n'y a pas d'augmentation de la production d'acide urique.

b) *A partir des lipides.*

Les acides butyrique et β hydroxybutyrique, qui peuvent être producteurs d'acide oxalique, sont en trop petite quantité dans l'organisme.

c) *A partir des glucides.*

Bien que ce soit théoriquement possible, les travaux utilisant des molécules marquées, n'ont pas mis en évidence d'oxaloformation à partir des glucides, chez l'homme du moins.

d) *L'acide ascorbique* est une source d'acide oxalique endogène mais les intermédiaires sont mal connus (72, 108) ; chez l'homme, il faut administrer 4 g de vitamine C par 24 heures pour obtenir une élévation de l'oxalurie (7, 90).

e) *Le rôle de la vitamine B6*, dont la carence entraîne une oxalose expérimentale chez le rat, n'a pu être démontré chez l'homme (2, 20, 108).

f) *Le rôle des hormones sexuelles* est mis en évidence lors des oxaloses expérimentales du rat par intoxication à l'éthylène-gly-

col (136), les femelles, en effet, ne font pas de dépôt d'oxalate de calcium. Nous trouvons là, le reflet d'une autre constatation : les oxaloses sont plus fréquentes chez l'homme que chez la femme, mais non les origines de la maladie.

3) UNE INSUFFISANCE DU CATABOLISME DE L'ACIDE OXALIQUE.

Elle n'est pas une explication plausible. L'acide oxalique est un véritable cul-de-sac biologique, il ne semble pratiquement pas catabolisé, et une fois formé, il doit être éliminé (48).

4) UN DÉFAUT D'ÉLIMINATION DES OXALATES.

Il est le dernier point à discuter :

L'acide oxalique s'élimine, pour une petite part par la bile, et dans sa presque totalité par l'urine. Au niveau du rein, les oxalates sont filtrés par le glomérule, sécrétés par le tube proximal, une fraction serait réabsorbée de façon passive.

Dans l'oxalose, avant la phase d'insuffisance rénale, l'hyperoxalurie et surtout l'élévation de la clearance de l'acide oxalique écartent l'hypothèse d'un tel défaut d'élimination. Par contre, les précipitations d'oxalates, la lithiase, l'infection urinaire s'associent pour favoriser l'installation d'une néphropathie interstitielle, qui va alors s'opposer secondairement à l'excrétion rénale de l'acide oxalique, augmentant son taux sanguin et accélérant ainsi la théaurismose et l'évolution fatale de la maladie (91).

On peut donc bien admettre que l'oxalose est liée à une erreur innée du métabolisme, se traduisant par une production exagérée d'acide oxalique endogène, l'erreur portant sur les modes de dégradation du glyoxalate.

TRAITEMENT

Les conclusions de l'étude pathogénique que nous venons d'esquisser, ne permettent aucune orientation thérapeutique, et de ce fait, nous ne connaissons actuellement aucun traitement efficace de l'oxalose. Cependant différentes thérapeutiques ont été proposées.

Diététique. Les régimes pauvres en oxalates, nous l'avons vu, n'ont aucune influence sur l'hyperoxalurie, on évitera cependant les aliments oxaliphores.

La restriction en glycine nécessiterait une diminution de la ration totale de protéines. Elle semble inefficace.

Le benzoate de soude à forte dose (20 g 24 h) a été proposé (33) pour dévier la dégradation du glyco-colle vers une autre voie que celle qui aboutit à l'acide oxalique, benzoate et glycine donne, en

effet, de l'acide hippurique. Dans l'oxalose, on obtient une diminution de l'oxalurie mais elle n'est que transitoire.

La vitamine B6 dont la carence entraîne une oxalose expérimentale chez le rat, n'a pas donné chez l'homme de résultats très nets.

Les sels de magnésium ont été proposés récemment dans l'intention d'éviter la précipitation de l'acide oxalique sous forme de sel calcique. Ce point fera l'objet de notre chapitre expérimental et sera donc repris plus loin.

Signalons cependant dès maintenant la baisse de l'oxalurie, qu'a obtenu Thomas (45) par association de pyridoxine à forte dose et d'oxyde de magnésium dans certaines formes de lithiases oxaliques.

Les inhibiteurs d'enzymes représentent les plus récentes propositions thérapeutiques (130, 144). Le disulfirame et la carbimide calcique, inhibiteurs de l'aldéhyde deshydrogénase, bloqueraient la transformation du glycolaldéhyde en glycolate, leurs effets sur l'hyperoxalurie sont encore très discutés. L'allopurinol, inhibiteur de la xanthine-oxydase, utilisé dans le traitement de la goutte, empêcherait le passage du glyoxalate à l'acide oxalique. Son efficacité dans le traitement de l'oxalose n'est pas confirmé par tous les auteurs (114).

Le traitement sera donc essentiellement *palliatif ou symptomatique* devant les complications qui peuvent survenir.

— *La lithiase* est justiciable bien sûr des cures de diurèse déjà indiquées à titre préventif. Les indications de la chirurgie seront discutées en se souvenant qu'il s'agit d'une forme récidivante.

— *Les infections urinaires* seront systématiquement dépistées et traitées.

— *L'insuffisance rénale* enfin sera traitée selon des règles maintenant classiques en particulier, diététiques.

Mais on peut être amené actuellement à discuter l'indication de thérapeutiques plus radicales devant la marche rapide de cette forme d'insuffisance rénale.

La transplantation ne semble pas ici une solution satisfaisante car la maladie demeure et pourrait atteindre le greffon.

L'hémodialyse périodique paraît au contraire parfaitement indiquée puisqu'elle assure même l'épuration de l'acide oxalique. On peut même se demander si elle ne devrait pas être entreprise plus tôt que dans les autres insuffisances rénales arrivées à un stade terminal, afin d'éviter des localisations particulières de la thésaurose oxalique telles que les complications cardiaques.

CHAPITRE II

DEUX OBSERVATIONS : DISCUSSION

POUR illustrer les difficultés du diagnostic des néphropathies de l'oxalose, nous rapportons ici deux observations qu'il nous a été récemment donné de recueillir.

Ni dans l'une, ni dans l'autre, nous ne sommes arrivés à la certitude absolue du diagnostic. Mais elles ont le mérite de nous donner deux exemples des circonstances dans lesquelles le diagnostic de néphropathie de l'oxalose doit être évoqué.

Dans la première, c'est la biopsie rénale qui nous a orientés ; dans l'autre ce sont, au contraire, les manifestations cliniques.

PREMIERE OBSERVATION

Mme Mar. Zoé, 43 ans, femme de ménage, est hospitalisée dans le service de Néphrologie, le 8 novembre 1967, pour azotémie supérieure à 4 g/l.

L'interrogatoire de la malade qui est consciente, nous apprend que, depuis quelques mois, elle souffre d'une asthénie croissante, d'une instabilité d'humeur, parfois de douleurs dans l'hypocondre droit et de douleurs lombaires, sourdes, mal définies, ne prenant jamais l'allure de coliques hépatiques ou de coliques néphrétiques franches. L'ensemble, accompagné de troubles des règles, avait fait parler de ménopause.

Trois semaines avant l'entrée dans le service, apparaissent des œdèmes des membres inférieurs. L'asthénie s'accroissant, la malade se décide à revoir son médecin traitant qui lui conseille une hospitalisation dans le service de médecine proche de son domicile.

On découvre alors une azotémie à 4 g/l et le transfert en centre spécialisé est immédiatement décidé.

Les antécédents personnels sont pauvres. La malade n'a jamais été hospitalisée, elle ne se souvient d'aucune maladie importante. On retrouve dans les dernières années quelques épisodes de cystalgie avec urines foncées ayant cédé sans traitement. Il n'y a pas de notion de protéinurie. Sur le plan gynécologique, rien n'est à signaler.

Les antécédents familiaux ne sont pas plus fournis. La père est en bonne santé. La mère, âgée de 65 ans, aurait une hypertension artérielle bien tolérée.

La malade a trois frères et une sœur qui vont apparemment bien.

L'examen à l'arrivée dans le service montre que l'état général est relativement bien conservé : la température à 37°5-38° ; le poids de 73 kg pour une taille de 1,65 m.

Les téguments sont un peu infiltrés, surtout à la face, et il existe un œdème net des membres inférieurs et des lombes. En 12 heures, le malade a émis 400 ml d'urines.

La palpation des fosses lombaires n'est pas douloureuse, il n'y a pas d'empâtement. Le toucher vaginal ne décèle aucune anomalie. La radiographie sans préparation permettra de deviner des ombres rénales de taille normale, il n'y a pas d'opacité sur l'aire de projection des reins et uretères.

Une anorexie s'est installée depuis quelques jours, mais sans vomissements, ni diarrhée, l'abdomen est souple non douloureux, le foie est de volume normal.

La tension artérielle est à 20/10, le pouls régulier à 100.

A l'auscultation, les bruits sont un peu sourds, mais il n'y a ni souffle, ni frottement. A l'électrocardiogramme, on trouve :

- un rythme sinusal,
- une hypertrophie ventriculaire gauche,
- pas de trouble notable de la repolarisation.

Au fond d'œil, on note des artères grêles, une ébauche de croisement, pas d'hémorragies. Les papilles ont des bords nets, la région maculaire est normale.

Du point de vue pulmonaire, on trouve une submatité des bases. Le cliché thoracique confirme un épanchement pleural bilatéral de petite importance, le parenchyme pulmonaire paraît normal.

L'examen neurologique est sans particularité.

Les autres examens complémentaires donnent les résultats suivants :

Bilan humoral.

- Azotémie : 4,46 g/l.
- Glycémie : 1.15 g/l.
- Hématocrite : 21 %.

- Protéines totales : 69 g/l.
 - Sodium : 116 mEq/l.
 - Potassium : 4,35 mEq/l.
 - Calcium : 3,45 mEq/l.
 - Chlore : 76 mEq/l.
 - Réserve alcaline : 11,3 mEq/l.
- *Hémogramme.*
- Hématies : 2 300 000.
 - Leucocytes : 16 100.
 - Polynucléaires neutrophiles : 76.
 - Eosinophiles : 1.
 - Basophiles : 1.
 - Lymphocytes : 17.
 - Monocytes : 5.
- *Antistreptolysines* : 150 u.
- *Prothrombine* : 62 %.
- *Electrophorèse.*
- Protéines totales : 66 g/l.
 - Sérum Albumine : 45,8 %.
 - Globulines α_1 : 5,2 %.
 - Globulines α_2 : 15,6 %.
 - Globulines β : 13,8 %.
 - Globulines γ : 19,6 %.
- *Urines des 24 heures.*
- Volume : 750 ml.
 - Albumine : 0.9 g.
 - Urée : 6 g.
 - Na : 0,6 g.
 - K : 0,8 g.
 - Ca : 0,0245 g.
 - Cl : 1,16 g.
- *Cyto-bactériologie* : du pus, quelques hématies, pas de germe à l'examen direct et en culture.

Cette insuffisance rénale aiguë, la présence de pus dans les urines, les signes généraux, la température à 38° (malgré l'azotémie élevée) et l'hyperleucocytose, font poser le diagnostic de pyélonéphrite ou du moins, si l'on tient compte des antécédents, de poussée aiguë au cours d'une pyélonéphrite chronique.

L'azotémie supérieure à 4 g/l, l'acidose et l'hyponatrémie avec surcharge hydrique imposent une hémodialyse (rein de Kolff) qui ramène l'azotémie à 1,90 g/l et normalise le bilan hydroélectrolytique.

L'évolution dans les jours qui suivent paraît satisfaisante sous l'influence de la diététique et des antibiotiques. La température est normale. La diurèse est d'environ 1 litre par 24 heures.

Au cinquième jour, dans les urines, il n'y a ni pus, ni leucocyte, ni germe, mais il persiste de nombreuses hématies.

La leucocytose se normalise.

Mais, le 1^{er} décembre, l'azotémie est encore à 1,40 g/l, la diurèse de 700 ml avec 0,80 g de protéines, 6 g d'urée, 0,018 g de calcium. La tension artérielle se stabilise avec 20 mg de Guanéthidine par jour à 17-9.

Le 11 décembre 1967, l'insuffisance rénale interdisant toute urographie intra-veineuse, une exploration par voie basse est entreprise sous couvert de petites doses d'antibiotiques.

A la cystoscopie, la muqueuse a un aspect inflammatoire et hypertrophique : véritable vessie à « colonne ».

L'urétéro-pyélographie rétrograde ne montre aucune anomalie des voies urinaires.

Le 26 décembre, on pratique une ponction biopsie du rein droit et la malade sort le 30 décembre.

L'examen anatomo-pathologique du matériel prélevé est le suivant : « Ce fragment de rein montre, avant toute chose, des cristaux volumineux, occupant les tubes excréteurs et déviant la lumière polarisée.

» Par ailleurs, on note une néphrite importante interstitielle avec sclérose et infiltrat inflammatoire. Les tubes sont souvent étouffés par la sclérose. Parmi les glomérules, certains sont « en pains à cacheter », complètement sclérosés, d'autres sont encore fonctionnels mais présentent un épaississement très net de leur basale.

» Il s'agit donc ici d'une néphrite chronique de type ascendant, très nette. L'étiologie peut être due à ces cristaux représentant de véritables petits calculs intra-tubulaires.

» *Conclusion.* Rein : Néphrite ascendante avec lithiase ».

Devant cette orientation étiologique, nous hospitalisons la malade du 9 janvier au 18 janvier 1968 pour quelques examens complémentaires, sous régime contrôlé :

- le médullogramme ne montre pas de cristaux.
- l'oxalurie des 24 heures est de 37 mg, ce qui est élevé si l'on tient compte de l'insuffisance rénale.
- l'oxalémie n'a pu être dosée pour des raisons techniques.

dans le sang en mEq/l.

— Magnésium : 2,10.

— Calcium : 5,00.

— Phosphore : 2,80.

— dans les urines en mEq/l.

— Magnésium : 2,60.

— Calcium : 0,88.

— Phosphore : 2,46.

— *Epreuve des trois heures* :

— pH : 6.

— Diurèse : 1,3 ml/mn.

— Protéines : 1 mg/mn.

— Hématies : 14 000/mn.

— Leucocytes : 5 600/mn.

— Clearance de l'urée : 6 ml/mn.

— Clearance de la créatinine endogène : 10 ml/mn.

Ces derniers chiffres ne permettent ni d'interpréter les chiffres de phosphorémie et de phosphaturie, ni de pratiquer des épreuves dynamiques pour l'étude du métabolisme phospho-calcique.

Les clichés du squelette ne mettent en évidence aucune anomalie de la trame osseuse.

Le 29 février 1968, Mme M. est hospitalisée à la demande de son médecin traitant, car l'urée sanguine dépasse à nouveau 2 g/l. On note alors quelques tremblements des extrémités, une anxiété importante et une insomnie rebelle. On apprend que le régime n'a pas été suivi régulièrement.

La reprise du traitement et d'une diététique sérieuse, ramène une stabilisation de l'état clinique et biologique en 15 jours.

Le 21 mai 1968, nouvelle hospitalisation pour œdèmes très importants, troubles psychiques (troubles du comportement, anxiété). L'état général s'est nettement dégradé, l'anorexie est presque totale, le poids a baissé à 68 kg, alors que la rétention hydrique est très importante. Une ponction pleurale ramène 700 ml de liquide à formule de transsudat. La diurèse est de 500 à 600 ml/24 h, la tension artérielle à 20-12.

Devant l'échec du traitement habituel, une dialyse péritonéale déshydratante est mise en place pendant 48 h. Elle donne une amélioration spectaculaire, temporaire certes, mais la malade peut retourner dans sa famille.

Le 12 juillet 1968, Mme M. est de nouveau transportée dans le service (elle a été hospitalisée la veille près de son domicile) dans un état rappelant la précédente hospitalisation : mais l'oligurie est extrême, la tension artérielle est à 25-15. Le fond d'œil montre une aggravation importante de l'artériopathie qui est au stade III. Dans la nuit, il y a eu une crise comitiale suivie d'un coma prolongé. La dialyse péritonéale avec une solution hypertonique sera inefficace, un état de mal convulsif va s'installer et la malade sombre dans le coma. La famille préfère alors la rapprocher de son

domicile, elle décédera 24 h plus tard. Il n'y aura pas de contrôle post-mortem.

DISCUSSION.

Cette observation pose le problème de l'étiologie d'une pyélonéphrite subaiguë.

En effet, à la première hospitalisation, ce diagnostic repose sur :

- l'insuffisance rénale.
- le syndrome infectieux modéré,
- la pyurie. Les urocultures sont restées négatives mais la malade avait déjà reçu des antibiotiques.

Le point de départ de l'infection semble être vésical, il n'y a pas d'autres anomalies des voies urinaires, il n'y a pas de foyers infectieux à distance.

L'anatomie pathologique confirme la néphropathie interstielle, mais elle apporte une orientation particulière au diagnostic avec cette infiltration très importante du parenchyme rénal par des cristaux d'oxalate de calcium.

S'agit-il d'une oxalose ?

Plusieurs arguments appuient ce diagnostic :

— *les dépôts cristallins* sont très importants et nous ne pensons pas devoir les attribuer à l'insuffisance rénale qui est d'apparition récente, elle ne s'est manifestée cliniquement que depuis quelques semaines et il n'y a pratiquement pas de retentissement cardio-vasculaire au premier examen.

— *l'oxalurie est élevée*, supérieure à la normale, alors que le fonctionnement rénal est très déficient, ce qui fait admettre une hyperproduction d'acide oxalique. Les antécédents de cystalgie, d'émission d'urines teintées, hématuriques peut-être, les douleurs lombaires évoquent une oxalurie.

— *la rapidité de l'évolution* est encore un argument, il s'est écoulé à peine 9 mois entre les premiers symptômes et la mort.

Il nous manque cependant certains éléments :

— Nous n'avons pas retrouvé la notion de maladie familiale mais les ascendants et les collatéraux n'ont pu être étudiés valablement.

— Nous n'avons pu obtenir le chiffre de l'oxalémie ; mais de toutes façons, l'insuffisance rénale pouvait à elle seule la fausser.

— On peut à la rigueur retenir la fragilité de l'équilibre psychique lors des épisodes d'hyperhydratation.

Par contre, il n'y avait pas de cristaux sur le frottis de moelle et nous n'avons pas constaté de trouble du rythme cardiaque, même lorsque l'hypertension et l'insuffisance cardiaque ont été confirmées.

En résumé, seule nous manque l'autopsie pour affirmer le diagnostic d'oxalose.

DEUXIEME OBSERVATION

M. Vig. Maurice, 64 ans, ancien maçon, est hospitalisé une première fois dans le service de Néphrologie, le 9 janvier 1968, pour albuminurie et œdème des membres inférieurs.

Cette albuminurie a été découverte deux ans auparavant dans un service de médecine générale où le malade se trouvait pour ulcère variqueux de la jambe droite. Elle s'est accentuée depuis quelques semaines, dépassant 3 g par jour.

L'interrogatoire ne retrouve pas de symptomatologie fonctionnelle urinaire. Les mictions sont normales sans dysurie, il n'y a pas eu d'hématurie, il n'y a aucune douleur lombaire ni pelvienne.

Les antécédents pathologiques personnels sont pourtant chargés. En 1931 : fracture des deux os de la jambe droite, qui laissera des troubles trophiques cutanés, des troubles de la circulation de retour, avec ulcère variqueux récidivant, ayant nécessité une greffe cutanée, puis un stripping de la saphène interne.

En 1948 : péritonite appendiculaire.

Les antécédents familiaux n'apportent rien de notable. Les parents ont décédés à 70 et 65 ans, mais on ignore les causes précises.

Le malade a trois enfants âgés d'une quarantaine d'années qui sont en bonne santé.

L'examen clinique donne peu de renseignements susceptibles d'expliquer cette albuminurie.

— Les fosses lombaires sont libres, non douloureuses. Au toucher rectal, la prostate est de volume et de consistance normale.

— L'œdème localisé à la jambe droite, doit être rattaché aux troubles veineux.

— Sur le plan cardio-vasculaire, le malade se plaint de palpitations apparues depuis quelques jours. On découvre une tachyarythmie à 100. La tension est à 16-9. L'auscultation cardiaque ne décèle aucune autre anomalie.

Il n'y a pas de signe pulmonaire.

Le foie est perçu un travers de doigt au-dessous du rebord costal, mais il n'y a pas de reflux hépatojugulaire.

Les pouls périphériques sont bien palpés.

A l'électrocardiogramme :

— Tachyarythmie par fibrillation auriculaire.

— L'axe de Q.R.S. à $+ 10^\circ$.

Sur le cliché thoracique :

— Discrète cardiomégalie.

— Transparence pulmonaire normale.

— Fonds des yeux normaux.

Le rythme cardiaque se régularise spontanément au troisième jour. Par ailleurs, il n'y a ni troubles digestifs ni troubles neurologiques.

Les examens complémentaires donnent les résultats suivants :

— *Hémogramme :*

- Hématies : 4 350 000.
- Leucocytes : 8 200.
- Polynucléaires neutrophiles : 48.
- Eosinophiles : 1.
- Basophiles : 1.
- Lymphocytes : 45.
- Monocytes : 5.
- Vitesse de sédimentation : 22 mm à la première heure.
- Prothrombine : 98 %.
- Antistreptolysines : 50 u.
- Azotémie : 0,30 g/l.
- Glycémie : 0,88 g/l.
- Cholestérol : 2,50 g/l.
- Lipides totaux : 5 g/l.
- Protéines totales : 70 g/l.
- Sodium : 146 mEq.
- Potassium : 4,5 mEq.
- Calcium : 4,15 mEq.
- Chlore : 100 mEq.
- Réserve alcaline : 27 mEq.

— *Electrophorèse :*

- Sérum Albumine : 47,6 %.
- Globulines α_1 : 3 %.
- Globulines α_2 : 17,8 %
- Globulines β : 16,8 %.
- Globulines γ : 14,8 %.

— *Urines des 24 heures :*

- Volume : 2 000 ml.
- Albumine : 1,5 g.
- Urée : 18 g.
- Sodium : 1,92 g.
- Potassium : 5,2 g.
- Calcium : 0,124 g.
- Chlore : 6,2 g.

— *Epreuve des trois heures :*

- pH : 7.
- Débit/mn : 1,8.
- Albuminurie : 1.04 mg.
- Hématies : 1 800.

- Leucocytes : 0.
- Clearance de l'Urée : 75.
- Clearance de la Créatinine : 132.

- Cyto-bactériologie : pas de cylindres granuleux, rares hématies, pas de germes.
- Les épreuves d'hyperglycémie et de galactosurie provoquées sont normales.
- L'urographie intra-veineuse est sensiblement normale sur le plan fonctionnel et morphologique.

— Une ponction biopsie rénale est alors pratiquée. L'examen anatomo-pathologique donne les résultats suivants :

Fragment de rein comportant des glomérules pastillés et, dans les tubules, de très nombreux cylindres hyalins. Par ailleurs, il existe une fibrose interstitielle diffuse dans laquelle on note d'assez nombreux infiltrats de type monocytaire en particulier autour des glomérules pastillés.

Ces divers types de lésions évoquent avant tout une néphrite chronique.

A cette époque, la conclusion était donc : néphropathie chronique, ascendante, stabilisée et sans retentissement vasculaire.

Le 10 septembre 1968, M. V. est de nouveau hospitalisé. Le tableau clinique est très différent : le malade est dyspnéique, la tachyarythmie à 140, la tension artérielle à 13-8, les bases pulmonaires sont encombrées, il y a de plus un œdème des jambes, bilatéral mais dominant à droite.

Ces troubles sont apparus en 3 ou 4 jours.

L'électrocardiogramme confirme la fibrillation auriculaire, le tracé a le même aspect que ceux de janvier. Il n'y a pas de signes coronariens.

Sous l'influence d'un régime sans sodium, des digitaliques, sous couvert d'anticoagulants, les signes fonctionnels disparaissent en 48 heures, les œdèmes se vident, le pouls revient à 70, mais la fibrillation auriculaire persiste.

Après stabilisation de l'état général, un bilan cardio-rénal est refait :

- L'examen des fonds des yeux ne montre pas de modifications.
- La radiographie thoracique est superposable au cliché de janvier.
- Ionogramme et Hémogramme sont satisfaisants.
- Les clearances rénales sont toujours normales.
- La bactériologie des urines est négative.
- le débit/minute des hématies est de 10 000 (le malade est sous anti-vitamine K) il n'y a pas de leucocyturie.
- L'albuminurie qui était de 3,50 g/24 h les deux premiers jours est maintenant à 1 g.

Cette albuminurie était manifestement accentuée par l'insuffisance cardiaque. Le transfert en service de cardiologie est donc envisagé pour tenter une régularisation du rythme cardiaque par choc électrique externe.

Les résultats des dosages d'acide oxalique reviennent à ce moment :

- Oxalurie des 24 h : 102 mg.
- Oxalémie : 12 mg.
- Clearance de l'acide oxalique : 20,2 ml/mn.

DISCUSSION.

1) La néphrite ascendante a été diagnostiquée par l'étude histologique ; on peut être tenté d'en chercher l'étiologie dans les accidents infectieux qu'a présenté ce malade, en particulier la péritonite appendiculaire.

2) Les troubles du rythme cardiaque sont difficiles à expliquer : il ne semble pas y avoir d'artériopathie, les chiffres tensionnels, les fonds des yeux, l'électrocardiogramme n'apportent aucun argument pour cela. Il n'y a pas non plus de perturbations hydro-électrolytiques pouvant les expliquer.

3) L'hyperoxalurie très nette, avec clearance de l'acide oxalique élevée, pourrait fournir le trait d'union entre les troubles cardiaques et les lésions rénales :

- Les coupes histologiques ont été revues, on n'y voit aucun cristal.
- La biopsie osseuse n'a pas encore pu être pratiquée, car le malade est sous anticoagulants.

Nous attendrons donc pour dire « hyperoxalurie primitive » ou « oxalose » d'avoir cet examen et surtout des dosages itératifs d'acide oxalique urinaire et sanguin.

CHAPITRE III

L'OXALOSE EXPÉRIMENTALE

PLSIEURS techniques expérimentales tendent à reproduire chez l'animal les anomalies que nous avons décrites dans l'oxalose humaine. Elles provoquent essentiellement la formation d'une néphrocalcinose oxalique. Nous ferons un bref rappel de ces différentes méthodes avant de décrire en détail celle que nous avons utilisée.

1) CARENCE EN VITAMINE B6.

Les lésions rénales provoquées par la carence en pyridoxine ont été observées chez le rat (2, 65) et chez le chat (66), il suffit de poursuivre le régime longtemps. Si l'on ajoute à ce régime carencé en vitamine B6, une surcharge en glycolle et en caséine, l'oxalurie s'élève plus rapidement et en 6 semaines la néphrocalcinose oxalique est constituée chez les 2/3 des rats, elle s'accompagne souvent de lithiase. On peut encore accélérer la formation d'acide oxalique en ajoutant des antagonistes de la pyridoxine comme la désoxypyridoxine ou l'isoniazide.

Le phosphate de pyridoxine est un coenzyme qui intervient dans diverses réactions de décarboxylation des acides aminés et l'interprétation des effets de sa carence est donc difficile. D'autre part, il faut plusieurs semaines pour obtenir une atteinte rénale chez seulement 2/3 des animaux. C'est donc une méthode peu adaptée à l'étude que nous voulions entreprendre.

2) L'ADMINISTRATION ORALE D'ACIDE GLYCOLIQUE.

Elle a été proposée par Silbergeld (127). C'est un précurseur du glyoxalate qui a été retrouvé dans les urines des hyperoxaluries. Cette méthode est donc intéressante.

3) L'INTOXICATION PAR L'ION OXALATE.

La surcharge alimentaire en acide oxalique pose le problème de l'absorption du produit par la muqueuse digestive, les oxalates seraient en grande partie insolubilisés dans la lumière intestinale et la dose toxique réelle ne peut donc être mesurée avec précision.

L'injection intra-péritonéale d'oxalate de sodium est donc une méthode de choix. On utilise une dose quotidienne de 2 mg pour 100 g de poids, chez le rat. Les injections sont répétées chaque jour pendant 8 à 10 jours, ou plus selon le degré d'intoxication désiré.

C'est avec cette méthode que Galle (63) a mis en évidence, en microscopie optique et surtout électronique, l'identité des lésions histologiques observées dans la néphrocalcinose oxalique expérimentale et dans l'oxalose humaine, précisant que les cristaux observés étaient bien de l'oxalate de calcium, que la cristallisation initiale se fait dans le cytoplasme des cellules tubulaires rénales.

4) INTOXICATION PAR L'ÉTHYLÈNE-GLYCOL.

L'administration d'une solution à 1 % d'éthylène-glycol, donnée comme eau de boisson, a été proposée en 1938 par M. Chiray, L. Justin-Besançon, J. Dieryck et Ch. Debray (21) pour provoquer chez le rat l'apparition d'une lithiase oxalique expérimentale.

Actuellement, l'identité des lésions histologiques, la meilleure connaissance du métabolisme de ce toxique nous permettent de dire qu'il s'agit d'une véritable oxalose expérimentale.

L'éthylène-glycol est un alcool, de formule $\text{CH}_2\text{OH}-\text{CH}_2\text{OH}$, qui se présente sous l'aspect d'un liquide incolore, sans odeur, de goût douceâtre et âcre. Il est utilisé dans l'industrie chimique, et surtout comme antigel dans les radiateurs d'automobiles. Sa toxicité se manifeste essentiellement lorsqu'il est absorbé par voie digestive, on en connaît plusieurs exemples en pathologie humaine (67, 80, 115, 139). Les lésions observées chez l'homme à la suite d'intoxication aiguë sont comparables à celles constatées chez l'animal d'expérience.

D'autres alcools lui sont apparentés, le diéthylène-glycol, a une toxicité voisine, le propylène-glycol n'est pratiquement pas toxique. Des polymères de ces produits ont été étudiés, ils ne semblent pas toxiques par eux-mêmes, mais associés à l'éthylène-glycol, ils renforcent son action.

Dans l'organisme, l'éthylène-glycol subit une oxydation qui aboutit à la formation d'acide oxalique. Les produits intermédiaires en sont d'une part, l'acide glycolique et l'acide glyoxylique, d'autre part le glyoxal. Cette oxydation se fait sous l'action d'une alcool déshydrogénase. Ce point est important, il permet de comprendre pourquoi certains animaux (les rates en particulier) sont peu sensibles à l'intoxication, ne transformant pas en acide oxalique l'éthy-

lène-glycol qui est alors éliminé tel quel dans les urines : ils n'ont pas cette enzyme. Par ailleurs, l'alcool déshydrogénase intervient aussi dans la dégradation de l'alcool éthylique. Ce dernier a été proposé pour combattre les effets de l'intoxication aiguë par l'éthylène-glycol, il empêcherait sa transformation en acide oxalique par un mécanisme de compétition enzymatique.

Plus qu'aux intoxications aiguës, nous nous intéresserons aux intoxications chroniques par l'éthylène-glycol qui permettent d'obtenir une oxalose expérimentale.

La technique de Debray (138) est relativement simple, elle a le mérite d'introduire le toxique dans l'organisme animal sans agression brutale et l'on sait combien les rats sont sensibles aux stress.

La solution aqueuse à 1 % d'éthylène-glycol est placée dans le biberon qui contient habituellement l'eau de boisson. L'animal peut en consommer « ad libitum » et l'on mesure facilement la dose absorbée chaque jour. On note ainsi une polydypsie régulière. La dose totale ingérée durant trois semaines est équivalente à 10-12 ml d'éthylène-glycol pur, les petites variations dans l'absorption quotidienne ou dans la dose totale absorbée ne modifient pas les résultats.

Le choix des animaux est très important. On avait remarqué depuis plusieurs années (134) que les rats femelles et les jeunes ratons non sevrés étaient pratiquement insensibles à ce mode d'intoxication et nous avons vu que l'absence d'alcool déshydrogénase en était la cause. Signalons que le lapin et le cobaye sont également résistants au toxique alors que le chat est très sensible. Il sera donc indispensable de prendre des rats mâles, adultes, mais encore jeunes et de même race de façon à avoir des séries comparables.

On peut modifier la durée de l'intoxication selon l'intensité des lésions que l'on désire obtenir. Sur le plan rénal, les lésions sont nettes à partir du quinzième jour. Trois semaines d'intoxication permettent d'avoir des signes bien confirmés.

Durant cette période, on note le poids des animaux chaque jour en même temps que la quantité de boisson absorbée. On peut également recueillir les urines pour y pratiquer différents dosages.

A la fin, les animaux sont sacrifiés. On peut prendre du sang et prélever différents organes qui seront pesés et préparés pour l'examen histologique.

Les lésions rénales sont les plus importantes et les plus intéressantes. Le poids des reins est augmenté par rapport à celui des reins de rats témoins. La néphrocalcinose est bien visible au microscope, nous reviendrons sur le détail des lésions dans notre chapitre expérimental, mais précisons qu'elles sont tout à fait identiques à celles obtenues par les injections intrapéritonéales d'oxalate de sodium (133).

Les autres organes (cœur, rate, surrénale, pancréas, foie, cerveau) sont peu touchés au cours de cette intoxication chronique de trois semaines. Dans quelques cas, on trouve des dépôts d'oxalate de calcium dans la rate. Un apport plus important de toxique permet d'obtenir une atteinte généralisée, mais qui rend difficile l'interprétation des autres paramètres étudiés.

En définitive, ce mode d'intoxication par l'éthylène-glycol permet d'obtenir une néphrocalcinose oxalique expérimentale satisfaisante. Il s'adapte bien à l'étude d'autres substances toxiques ou médicamenteuses et c'est pourquoi nous l'avons choisi.

CHAPITRE IV

RECHERCHES SUR LES EFFETS D'UN APPORT DE MAGNÉSIUM DANS L'OXALOSE EXPÉRIMENTALE

NOUS avons signalé au chapitre premier, la suggestion de divers auteurs de recourir aux sels de magnésium dans le traitement de l'oxalose et, même en dehors de l'oxalose, dans la prévention de toute lithiase oxalique.

La solubilité de l'oxalate de magnésium, opposable à l'insolubilité de l'oxalate de calcium, est évidemment à l'origine de ces tentatives.

Divers sels magnésiens ont été essayés ; mais ils ont souvent l'inconvénient de créer, par le mécanisme d'une diarrhée, une concentration défavorable des urines. Il y a donc intérêt à les administrer en solution de faible concentration qui, simultanément, augmentera la diurèse et diluera les urines.

C'est ainsi qu'on a été amené à recourir aux eaux minérales magnésiennes. Des auteurs allemands, Du Mont et Nowak (47) ont, par exemple, proposé l'usage, à titre préventif des récidives de la lithiase, d'une eau magnésienne de l'Eifel, la Birresborner-Lindenquelle, en montrant l'accroissement du taux du magnésium et du rapport magnésium/calcium dans les urines après son ingestion.

Pour notre part, nous avons naturellement eu recours à une eau minérale de notre région, bicarbonatée chlorurée, dont la richesse en magnésium est la caractéristique principale. Sa structure minérale est rappelée dans le tableau ci-contre.

CHATEL-GUYON — SOURCE CARNOT

Structure Minérale

	mg/l		mg/l
CO_3H^-	2.488	Ca^{++}	704
SO_4^{--}	328	Mg^{++}	418
Cl^-	2.031	Na^+	807
		K^+	68

Élément non ionisé : SiO_2 : 108 mg/l

On y note en particulier qu'un ml de cette eau réalise un apport de magnésium de 0,418 mg, soit 0,035 mEq.

Pour produire des oxaloses expérimentales, nous avons utilisé le procédé décrit par Ch. Debray et coll. que nous avons déjà signalé plus haut.

Nous en rappelons, ci-dessous, la technique.
TECHNIQUE.

Elle consiste à intoxiquer par l'éthylène-glycol des rats mâles d'environ 375 g, auxquels on laisse boire à volonté une solution aqueuse à 1 % de ce produit.

Chaque rat est placé dans une cage individuelle ; une mangeoire extérieure à celle-ci communique avec elle par une ouverture grillagée, permettant à l'animal de manger sans faire tomber sa nourriture à l'intérieur de la cage.

Un biberon d'eau, goulot en bas, terminé par une tubulure de verre permet au rat de boire sans renverser d'eau dans sa cage.

La quantité d'eau absorbée chaque jour par l'animal est déterminée par pesée différentielle du biberon.

La cage, dont le fond est grillagé, repose sur un grand entonnoir qui permet de recueillir facilement les urines dans une éprouvette graduée. En plaçant un tamis au fond de l'entonnoir, les fèces sont retenues de telle sorte que les urines recueillies ne soient pas souillées.

Pendant toute la durée de l'expérience, l'observation porte :

Sur l'animal lui-même :

- Poids,
- Volume de la boisson ingérée.

Sur ses urines :

- pH,
- volume de la diurèse,
- taux de l'oxalurie,
- éventuellement, autres déterminations chimiques.

Le dosage de l'acide oxalique dans les urines est exécuté suivant la technique de J.-L. Pernet et A. Pernet (112).

Il s'agit d'une méthode spécifique et sensible, comme nous l'avons déjà vu au chapitre premier.

A l'issue de l'expérience, l'animal est sacrifié. Ses reins sont prélevés, pesés et examinés histologiquement.

Après fixation au formol, les coupes sont examinées en lumière polarisée.

L'importance et le nombre des amas oxaliques découverts sur chaque coupe sont appréciés conventionnellement par un signe allant de 0 à quatre +.

Il a été procédé le même jour à l'examen de toutes les coupes pour réduire au maximum les risques d'inégalités d'appréciation. Cette étude a été pratiquée par M. le Maître de Conférences agrégé B. de Laguillaumie, que nous remercions très vivement de cette collaboration.

Nos recherches ont comporté deux séries d'essais. La première nous a permis d'atteindre certaines conclusions, qui nous ont suggéré des investigations plus approfondies, qui font l'objet de la seconde.

Nous les exposerons successivement.

PREMIERE SERIE D'ESSAIS

PROTOCOLE EXPERIMENTAL

Notre expérimentation a porté sur neuf lots de rats diversement traités :

Lot A — Témoins, *non intoxiqués*, abreuvés pendant 15 jours à l'eau de ville.

Lot B — Témoins, *non intoxiqués*, abreuvés pendant 15 jours à l'eau minérale bicarbonatée chlorurée magnésienne.

Lot C — Animaux *intoxiqués* à l'éthylène-glycol pendant 15 jours, puis abreuvés à l'eau de ville pendant 21 jours.

Lot D — Animaux *intoxiqués* à l'éthylène-glycol pendant 21 jours, et sacrifiés.

Lot E — Animaux *intoxiqués* à l'éthylène-glycol pendant 15 jours, et recevant simultanément, chaque matin, en intubation de l'eau minérale bicarbonatée chlorurée magnésienne, à raison de 1 ml par 125 g de poids. (L'introduction quotidienne de magnésium était ainsi d'environ 1,2 mg).

Ce dernier traitement a été poursuivi pendant les 7 jours suivant la période d'intoxication, soit donc au total pendant 21 jours.

Lot F — Animaux *intoxiqués* à l'éthylène-glycol pendant 15 jours,

recevant *ensuite* quotidiennement, *pendant les 21 jours suivants* de l'eau bicarbonatée chlorurée magnésienne suivant la même technique que pour le lot E.

Lot G — Animaux *intoxiqués* à l'éthylène-glycol pendant 21 jours, recevant *ensuite* quotidiennement l'eau minérale bicarbonatée chlorurée magnésienne comme-ci-dessus, pendant 21 jours.

Lots H et I — Animaux *intoxiqués* par l'éthylène-glycol pendant 21 jours, et recevant *simultanément* la même eau minérale comme ci-dessus pendant 21 jours.

On peut ainsi schématiser ces divers modes opératoires :

Semaines	1 ^e	2 ^e	3 ^e	4 ^e	5 ^e	6 ^e
Lot A	-----					
Lot B	=====					
Lot C	=====	-----				
Lot D	=====					
Lot E	(=====					
Lot F	(=====					
Lot G	(=====					
Lots H et I	(=====					

Eau de ville : -----

Eau minérale : =====

Intoxication : =====

PRESENTATION DES RESULTATS

Pour chaque lot, un tableau rassemble les données suivantes relatives à chaque animal :

- la durée de l'observation en jours (1)
- les quantités moyennes journalières, en ml/jour :
 - d'eau minérale reçue (2)
 - de la solution d'éthylène-glycol absorbée (3)
 - de boisson consommée (4)
 - d'urines émises (5)

— le pH urinaire	(6)
— l'oxalurie en mg/jour	(7)
— le rapport oxalurie/poids moyen	(8)
— la variation de poids au cours de la période d'observation, exprimés en pourcentage du poids initial	(9)
— le poids des reins à l'autopsie	(10)
— le rapport du poids des reins à celui du corps en fin d'expérience	(11)
— le résultat de l'examen histologique des reins	(12)

Les résultats fournis par le lot C font l'objet de deux tableaux C1 et C2. Le tableau C1 se rapporte aux constatations effectuées après 15 jours d'intoxication. Le tableau C2 est relatif aux résultats de fin d'expérience (au bout de 5 semaines).

Pour faciliter les comparaisons, chaque tableau comprend une dernière colonne où figurent les moyennes des résultats fournis par l'ensemble des animaux du lot. Ces moyennes sont rassemblées dans deux tableaux récapitulatifs (I et II) ; mais, étant donné le faible nombre des sujets de chaque lot, la comparaison de ces moyennes pourrait être sans signification ; c'est pourquoi chacune de ces moyennes (m) est assortie des valeurs extrêmes (ext.) correspondantes.

LOT A

Rats	N° 1	N° 2	N° 3	N° 4	N° 5	Moyenne
Durée (1)	15 j.	15 j.	15 j.	15 j.	15 j.	
Eau minérale (2)	0	0	0	0	0	
Sol. E.G. (3) . . .	0	0	0	0	0	
Boisson (4) . . .	25	27	21	22	25	24
Diurèse (5) . . .	8,9	11,8	3,6	5,9	6,8	8,6
pH (6)	7,9	8,1	7,8	7,1	7,5	7,7
Oxalurie (7) . .	0,96	1,17	0,91	0,54	0,69	0,86
Oxalurie / Poids (8)	0,0032	0,0047	0,0027	0,0016	0,0020	0,0027
Variation de Poids (9)	+ 5,2 %	+ 4,2 %	+ 10,9 %	+ 6,7 %	+ 9,9 %	+ 7,3 %
Poids reins (10)	1,938	1,959	2,569	2,052	2,743	2,253
En % (11) . . .	0,65 %	0,80 %	0,72 %	0,59 %	0,76 %	0,70 %
Histologie (12)	± (a)	0	0	0	0	0

(a) Quelques petits cristaux.

LOT B

Rats	N° 1	N° 2	N° 3	N° 4	N° 5	Moyenne
Durée (1)	20 j.	20 j.	20 j.	20 j.	20 j.	
Eau minérale (2)	3	3	3	3	3	
Sol. E.G. (3) . . .	0	0	0	0	0	
Boisson (4) . . .	26	25	34	22	19	25
Diurèse (5) . . .	13,9	12,1	16,5	7,7	5,2	11,1
pH (6)	7,9	7,4	8	7,8	7,9	7,8
Oxalurie (7) . . .	1,35	1,16	1,61	0,74	0,51	0,97
Oxalurie / Poids (8)	0,0040	0,0027	0,0059	0,0021	0,0015	0,0028
Variation de poids (9)	0	+ 2,3 %	0	— 4,3 %	— 1,4 %	— 0,5 %
Poids reins (10)	2,146	2,374	1,919	2,11	2,159	2,141
En % (11) . . .	0,65	0,56	0,69	0,63	0,64	0,65
Histologie (12)	0	0	0	0	0	0

LOT C1

Rats	N° 1	N° 2	N° 3	N° 4	N° 5	Moyenne
Durée (1)	15 j.	15 j.	15 j.	15 j.	15 j.	
Eau minérale (2)	0	0	0	0	0	
Sol. E.G. (3) . .	0,34	0,52	0,41	0,41	0,35	0,43
Boisson (4) . . .	35	52	42	41	36	41
Diurèse (5) . . .	14,9	25,9	20,2	18,8	8,3	19,1
pH (6)	7,7	7,4	7,5	7,7	7,9	7,6
Oxalurie (7). . .	1,53	1,09	1,44	0,77	0,52	1,12
Oxalurie / Poids (8)	0,0044	0,0032	0,0040	0,0022	0,0015	0,0030
Variation de poids (9)	+14,3 %	+13,8 %	+13,3 %	+12,0 %	+20,9 %	+14,8 %
Poids reins (10)						
En % (11) . . .						
Histologie (12)	++++	++++	+++	+++	++++	++++

LOT C2

Rats	N° 1	N° 2	N° 3	N° 4	N° 5	Moyenne
Durée (1)	35 j.	35 j.	35 j.	35 j.	35 j.	
Eau minérale (2)	0	0	0	0	0	
Sol. E.G. (3) . . .	0	0	0	0	0	
Boisson (4)	28	26	40	32	32	31,6
Diurèse (5)	12,1	12,3	13,3	12,7	5,1	12,1
pH (6)	7,9	7,8	7,4	7,7	7,8	7,7
Oxalurie (7) . . .	1,36	1,03	1,60	1,47	1,04	1,32
Oxalurie / Poids (8)	0,0035	0,0026	0,0039	0,0037	0,0026	0,0033
Variation de poids (9)						
Poids reins (10)						
En % (11) . . .						
Histologie (12) .	++	- -	- +	- -	- -	- +

LOT D

Rats	N° 1	N° 2	N° 3	N° 4	N° 5	Moyenne
Durée (1).	21 j.	21 j.	21 j.	21 j.	21 j.	
Eau minérale (2)	0	0	0	0	0	
Sol. E.G. (3) . . .	0,42	0,36	0,31	0,37	0,36	0,36
Boisson (4)	43	37	32	37	36	37
Diurèse (5)	20,3	17,5	10,7	15,3	7,8	14,4
pH (6)	7,1	7	7,2	6,9	7	7
Oxalurie (7) . . .	2,34	2,32	1,38	1,9	0,98	1,82
Oxalurie / Poids (8)	0,0069	0,0056	0,0034	0,0048	0,0018	0,0044
Variation de poids (9)	— 5,2 %	— 3,6 %	— 1,2 %	— 5 %	— 4,6 %	— 4,0 %
Poids reins (10)	2,34	2,984	2,693	2,863	4,373	3,053
En % (11).	0,71	0,74	0,67	0,75	0,85	0,76
Histologie (12) .	+++	+++	+++	+++	---	---

LOT E

Rats	N° 1	N° 2	N° 3	N° 4	N° 5	Moyenne
Durée (1).	21 j.	21 j.	21 j.	21 j.	21 j.	
Eau minérale (2)	3	3	3	3	3	
Sol. E.G. (3) . . .	0,17	0,27	0,31	0,31	0,29	0,27
Boisson (4)	17	27	32	32	30	27,6
Diurèse (5)	6,3	13,4	16,4	12,4	10,4	11,8
pH (6)	7,9	7,4	7,9	7,7	7,8	7,7
Oxalurie (7) . . .	0,75	1,77	1,95	1,35	0,96	1,35
Oxalurie / Poids (8)	0,0020	0,0050	0,0059	0,0040	0,0028	0,0040
Variation de poids (9)	— 16,8	+ 0,9	+ 17,4	— 5,6	— 14,2	— 4,4
Poids reins (10)						
En % (11)						
Histologie (12) .	++	++	+++	++	++	++

LOT F

Rats	N° 1	N° 2	N° 3	N° 4	N° 5	Moyenne
Durée (1)	35 j.	35 j.	35 j.	35 j.	35 j.	
Eau minérale (2)	3	3	3	3	3	
Sol. E.G. (3) . . .	—	—	—	—	—	
Boisson (4)	15,6	27,5	25,1	30,5	28,7	25,3
Diurèse (5)	5,3	11,1	13,1	9,1	9	9,7
pH (6)	7,9	7,6	8	7,9	7,3	7,7
Oxalurie (7) . . .	0,54	1,08	1,14	0,85	0,91	0,90
Oxalurie / Poids (8)	0,0014	0,0024	0,0032	0,0020	0,0022	0,0023
Variation de poids (9)	—15,3 %	—12,1 %	—12,1 %	—10 %	—17,7 %	—13,4 %
Poids reins (10)						
En % (11).						
Histologie (12) .	+	—	—	+	+	+

LOT G

Rats	N° 1	N° 2	N° 3	N° 4	N° 5	Moyenne
Durée (1)	42 j.	42 j.	42 j.	42 j.	42 j.	
Eau minérale (2)	3	3	3	3	3	
Sol. E.G. (3) . . .						
Boisson (4)	24	46	26	22	21	27,8
Diurèse (5)	5,56	10,9	10,7	6,7	4,9	7,9
pH (6)	8	7,5	8	7,8	7,6	7,8
Oxalurie (7) . . .	0,59	1,28	1,15	0,70	0,67	0,87
Oxalurie / Poids (8)	0,0016	0,0036	0,0025	0,0021	0,0019	0,0023
Variation de poids (9)	+ 1,4 %	+ 1,4 %	— 2,1 %	+ 4,7 %	+ 1,4 %	+ 1,36 %
Poids reins (10).	2,52	3,08	3,84	2,15	2,465	2,81
En % (11).	0,70	0,89	0,85	0,65	0,69	0,76
Histologie (12) .	++	++	++	++	++	++

LOT H

Rats	N° 1	N° 2	N° 3	N° 4	N° 5	Moyenne
Durée (1)	21 j.	21 j.	21 j.	21 j.	21 j.	
Eau minérale (2)	3	3	3	3	3	
Sol. E.G. (3) . . .	0,38	0,27	0,25	0,22	0,27	0,28
Boisson (4)	38	27	26	22	27	28
Diurèse (5)	20,8	11,3	12,6	6,6	6	11,18
pH (6)	8	8,1	7,1	7,5	7,3	7,4
Oxalurie (7) . . .	3,13	1,54	2,27	1,08	0,98	1,90
Oxalurie / Poids (8)	0,0089	0,0048	0,0054	0,0026	0,0025	0,0051
Variation de poids (9)	+ 1,47	+ 6,45	— 1,17	— 1,19	— 6,09	— 0,1
Poids reins (10)	2,73	2,28	2,84	2,38	2,62	2,77
En % (11)	0,79	0,73	0,68	0,80	0,67	0,74
Histologie (12) .	+	+	+	++	++	+

LOT I

Rats	N° 1 (1)	N° 2	N° 3	N° 4	N° 5	Moyenne
Durée (1)		21 j.	21 j.	21 j.	21 j.	
Eau minérale (2)		2	2	2	2	
Sol. E.G. (3) . . .		0,26	0,26	0,21	0,23	0,24
Boisson (4)		27	27	22	24	25
Diurèse (5)		12,3	12,7	6,3	7,1	9,6
pH (6)		7,5	7,2	7,3	7,1	7,2
Oxalurie (7) . . .		1,23	1,39	0,71	0,73	1,03
Oxalurie / Poids (8)		0,0067	0,0068	0,0033	0,0036	0,0052
Variation de poids (9)		+50 %	+33,5 %	+21 %	+23,5 %	+32,1 %
Poids reins (10)		1,419	1,569	1,636	1,514	1,534
En % (11)		0,67	0,69	0,71	0,67	0,68
Histologie (12) .						

(1) Mort en cours d'expérience.

TABLEAU RÉCAPITULATIF I

LOTS	A	B	C1	C2	D
Sol. E.G. (3) m ext.	0	0	0,43 0,52 — 0,24	0	0,36 0,42 — 0,31
Boisson (4) m ext.	24 27 — 21	25 34 — 19	41 52 — 35	31,6 40 — 26	37 43 — 32
Diurèse (5) m ext.	8,6 11,8 — 5,9	11,1 16,5 — 5,2	19,1 25,9 — 8,3	12,1 18,3 — 5,1	14,4 20,3 — 7,8
pH (6) m ext.	7,7 8,1 — 7,1	7,8 8 — 7,4	7,6 7,9 — 7,4	7,7 7,9 — 7,4	7 7,2 — 6,9
Oxalurie (7) m ext.	0,86 1,17 — 0,54	0,97 1,61 — 0,51	1,12 1,53 — 0,52	1,32 1,60 — 1,03	1,82 2,34 — 0,98
Oxalurie/Poids (8) m ext.	0,0027 0,0047 — 16	0,0028 0,0059 — 15	0,0030 0,0044 — 15	0,0033 0,0039 — 26	0,0044 0,0069 — 18
Var. poids (9) m ext.	+ 7,3 % + 10,9 — 4,3	— 0,5 % + 2,3 — 4,3	+ 14,8 % + 20,9 — 12,0		— 4,0 % — 5,2 — 1,2
Poids reins (10) m ext.	2,253 2,743 — 1,938	2,141 2,374 — 1,913			3,053 4,373 — 2,34
En % (11) m ext.	0,70 0,80 — 0,59	0,65 0,56 — 0,69			0,76 0,85 — 0,67
Histologie (12) m ext.	± — 0	0 — 0	+ + + + + + + +	+ + + +	+ + + + + +

TABLEAU RÉCAPITULATIF II

LOTS		E	F	G	H	I	C1	D
Sol. E.G. (3)	m ext.	0,27 0,17 — 0,31	— —	— —	0,28 0,22 — 0,38	0,24 0,21 — 0,26	0,43 0,52 — 0,34	0,36 0,42 — 0,31
Boisson (4)	m ext.	27,6 17 — 32	25,3 15,6 — 31,5	27,8 21 — 46	28 22 — 38	25 27 — 22	41 52 — 35	37 43 — 32
Diurèse (5)	m ext.	11,8 6,3 — 16,4	9,7 5,3 — 13,1	7,9 5,56 — 10,9	11,18 20,8 — 6	9,6 6,3 — 12,7	19,1 25,9 — 8,3	14,4 20,3 — 7,8
pH (6)	m ext.	7,7 7,4 — 7,9	7,7 7,3 — 8	7,8 7,5 — 8	7,4 7,1 — 8,1	7,2 7,1 — 7,5	7,6 7,9 — 7,4	7 7,2 — 6,9
Oxalurie (7)	m ext.	1,35 0,75 — 1,95	0,90 0,54 — 1,14	0,87 0,59 — 1,28	1,90 0,98 — 3,13	1,03 0,71 — 1,39	1,12 1,53 — 0,52	1,82 2,34 — 0,98
Oxalurie/Poids (8)	m ext.	0,0040 0,0020 — 59	0,0023 0,0014 — 32	0,0023 0,0016 — 36	0,0051 0,0025 — 89	0,0052 0,0033 — 68	0,0030 0,0044 — 15	0,0044 0,0069 — 18
Var. poids (9)	m ext.	— 4,4 — 16,8 — + 17,4	— 13,4 — 10 — — 17,7	+ 1,09 — 2,1 — + 4,7	— 0,1 — 6,09 — + 6,45	+ 32,1 + 21 — + 50	+ 14,8 + 20,9 — + 12,0	— 4,0 — 5,2 — 1,2
Poids reins (10)	m ext.			2,81 2,15 — 3,84	2,77 2,28 — 3,38	1,534 1,419 — 1,636		3,053 4,373 — 2,34
En % (11)	m ext.			0,76 0,65 — 0,89	0,74 0,67 — 0,80	0,68 0,67 — 0,71		0,76 0,85 — 0,67
Histologie (12)	m ext.	+ + + + + + + + + +	+ + + + + + + + + +	+ + + + + + + + + +	+ + + + + + + + + +		+ + + + + + + + + +	+ + + + + + + + + +

ANALYSE DES RESULTATS

A) LE TABLEAU RÉCAPITULATIF 1 permet les constatations suivantes :

1) Il n'existe aucune différence significative entre les animaux recevant, pendant 15 jours, l'eau de ville (Lot A) et ceux recevant pendant 15 jours l'eau minérale (Lot B), hormis que ces derniers ne présentent pas l'accroissement modéré de poids des témoins. Ce fait s'explique peut-être par l'existence d'une diurèse un peu plus élevée (d'où déshydratation) chez les animaux recevant l'eau minérale.

2) Les résultats du tableau C1 permettent de décrire les effets de 15 jours d'intoxication :

a) Accroissement important du volume liquidien quotidien spontanément ingéré par les animaux.

Accroissement parallèle de la diurèse.

b) Pas d'influence notable sur le pH urinaire.

c) Accroissement de l'oxalurie, modéré (25 % en moyenne), mais, compte tenu des valeurs extrêmes, très probablement significatif.

d) Augmentation du poids supérieure à celle des témoins (14 % au lieu de 7, avec déplacement parallèle des valeurs extrêmes).

e) Le rapport de l'oxalurie au poids du sujet ne présente pas de modification appréciable, en raison des augmentations simultanées de ses deux termes.

f) A l'examen histologique, apparition d'une surcharge oxalique massive (+ + + +) dans le parenchyme rénal.

3) Le tableau D indique l'évolution de ces divers éléments lorsque l'intoxication est poursuivie 3 semaines :

a) les quantités quotidiennes de boisson ingérée et d'urine émise restent élevées (avec cependant un petit fléchissement).

b) le pH urinaire semble s'abaisser légèrement et se stabiliser autour de la neutralité.

c) l'accroissement de l'oxalurie s'est considérablement accentué, puisqu'il est supérieur à 100 %.

d) l'accroissement initial de poids a complètement disparu et les animaux se retrouvent avec un poids très légèrement inférieur au poids initial.

e) Il en résulte une élévation importante du rapport de l'oxalurie au poids des animaux.

f) L'histologie montre toujours une surcharge oxalique massive des reins ; elle nous a cependant paru un peu moins accusée qu'au bout de 15 jours puisqu'elle a été estimée par + + +.

g) Enfin, il faut noter une augmentation du poids des reins qui paraît constante.

4) Lorsqu'au contraire, l'intoxication est suspendue au 15^e jour, et que les animaux reçoivent à nouveau l'eau de ville, le tableau précédent présente l'évolution suivante (tableau C2) :

a) le *volume des boissons*, comme la diurèse se réduisent sans atteindre encore parfaitement les chiffres initiaux.

b) le *pH urinaire* reste sans modification.

c) l'*oxalurie* garde des chiffres élevés, franchement supérieurs même à ceux du 15^e jour. Son rapport au poids des animaux ne se modifie pas de façon sensible.

d) l'*histologie* enfin montre une diminution importante de la surcharge cristalline des reins, appréciée par ++.

B) LE TABLEAU RÉCAPITULATIF II permet l'analyse des effets de l'administration, simultanée ou consécutive, de l'eau minérale sur les phénomènes que nous venons de décrire.

Il y a également lieu de distinguer les intoxications d'une durée de 15 jours et celles qui ont été prolongées 3 semaines.

1) *Administration d'eau minérale au cours de l'intoxication. Intoxication de 3 semaines.*

La comparaison des tableaux H et I au tableau D permet d'apprécier les effets de l'administration d'eau minérale au cours de l'intoxication.

En ce qui concerne le volume des boissons, celui de la diurèse, le taux de l'oxalurie, le poids des reins, les indications de l'histologie, les résultats des tableaux H et I se tiennent généralement entre ceux du tableau D et ceux du tableau A (témoin).

Il faut cependant noter qu'alors que l'histologie montre une amélioration considérable, le taux de l'oxalurie est souvent encore éloignée du chiffre normal. Cette constatation est en faveur de l'hypothèse selon laquelle l'amélioration fournie par l'administration d'eau minérale est due, non à une frénation de la production d'acide oxalique mais à une accélération de son élimination urinaire.

Les variations de poids des animaux et du rapport de l'oxalurie au poids ont donné des résultats discordants qui ne permettent aucune interprétation.

2) *Administration d'eau minérale consécutive à l'intoxication. Intoxication de 3 semaines.*

La comparaison du tableau G et du tableau D permet d'étudier l'effet de l'administration d'eau minérale pendant trois semaines, consécutivement à trois premières semaines d'intoxication.

Une amélioration d'ensemble est observée comme dans le cas précédent, les divers résultats se tenant entre ceux du tableau D et ceux du tableau A.

Ils ne sont cependant pas parallèles à ceux des tableaux H et I : l'histologie est ici moins satisfaisante (++) et par contre l'oxalurie est revenue à la normale.

Il faut en inférer que le « traitement » de l'intoxication par l'eau minérale est moins efficace que sa « prévention » par l'administration simultanée de l'eau et du toxique et que dans le cas présent la surcharge oxalique reste de ce fait plus importante.

On peut cependant objecter que l'amélioration traduite par les résultats du tableau aurait pu tout aussi bien provenir d'une régression spontanée des troubles sans que l'eau minérale y soit pour rien.

L'examen du tableau C2 permet de répondre à cette objection. Les résultats qu'ils rassemblent concernent des animaux qui après seulement 15 jours d'intoxication ont été laissés à l'eau de ville pendant 3 semaines. Ils sont cependant moins bons que ceux du tableau G.

Intoxication de 15 jours.

Le tableau F concerne des animaux intoxiqués pendant 15 jours ayant ensuite reçu l'eau minérale pendant trois semaines.

Ses résultats sont à comparer à ceux du tableau C2 (15 jours d'intoxication suivis de 3 semaines d'eau de ville).

Ils sont nettement plus satisfaisants, notamment l'histologie (une + contre ++) et l'oxalurie 0,90 contre 1,32.

Cette expérimentation confirme donc la précédente.

Il faut cependant observer, sans que l'on puisse l'expliquer clairement, que, dans cette série, les animaux ont perdu du poids.

3) Administration d'eau minérale au cours de l'intoxication (15 jours) et à sa suite (1 semaine).

Le tableau E fournit les résultats de ce lot, qui sont à confronter à ceux de C1 et de C2.

Avec C1, la comparaison montre une surcharge oxalique rénale beaucoup moindre avec une oxalurie encore élevée.

Avec C2, les résultats des deux lots sont voisins, ce qui semble indiquer que la poursuite de l'eau minérale pendant une semaine après l'intoxication a accéléré la réduction spontanée des troubles après arrêt de l'intoxication.

Cependant, l'interprétation des résultats de ce lot E est moins certaine, les deux modes d'administration de l'eau minérale (pendant et après l'intoxication) ayant été utilisés.

CONCLUSIONS

L'ensemble de ces constatations permet de reconnaître à l'eau minérale bicarbonatée chlorurée magnésienne expérimentée un effet antagoniste de celui de l'éthylène-glycol dans la production de l'oxalose expérimentale chez le rat.

Cet effet se manifeste à la fois sur le volume de boisson spontanément ingéré, sur la diurèse, sur le taux de l'oxalurie, sur le poids des reins et sur l'aspect histologique de la surcharge oxalique de ces organes.

L'administration de l'eau minérale pendant la période d'intoxication est plus efficace que lorsqu'elle est mise en œuvre sur des sujets préalablement intoxiqués.

L'évolution de l'oxalurie et des lésions histologiques suggère que l'eau minérale agit en favorisant l'élimination urinaire de l'acide oxalique et non en freinant sa production.

DEUXIEME SERIE D'ESSAIS

Ces premières conclusions nous ont amené à reprendre notre expérimentation sur certains points en la précisant et en la complétant.

Trois essais ont été successivement menés :

A) Sur un lot de 10 animaux intoxiqués par l'éthylène-glycol, nous avons sacrifié un animal tous les deux ou trois jours pour étudier avec précision la marche de l'oxalose avec le temps, notamment la chronologie des lésions anatomiques (tableau I).

B) Sur un deuxième lot, nous avons étudié en parallèle l'intoxication seule et l'intoxication corrigée par l'administration de l'eau minérale (tableau II). Durée de l'expérience : 24 jours.

C) Sur un troisième lot, nous avons comparé les effets de l'eau minérale à ceux d'une même quantité d'eau distillée (tableau III). Durée de l'expérience : 21 jours.

Dans ces deux derniers essais, nous avons simultanément suivi les excréments urinaires non seulement du magnésium et du calcium mais des autres électrolytes.

Enfin, quelques recherches ont été effectuées sur le sang des animaux recueilli lors de leur sacrifice.

A) CHRONOLOGIE DES TROUBLES ET DES LÉSIONS ANATOMIQUES DANS L'OXALOSE EXPÉRIMENTALE.

Sur un lot de 10 animaux (dont l'un non intoxiqué servant de témoin) les sacrifices ont été échelonnés au long de 26 jours, un

animal ayant été sacrifié les 5^e, 7^e, 12^e, 14^e, 16^e, 19^e, 21^e, 23^e et 26^e jours.

Chacun d'eux a été suivi avec la technique déjà employée lors de notre première série d'essais pendant la durée de son intoxication. Ainsi, pour chaque animal, ont été déterminées comme précédemment les valeurs moyennes du volume quotidien des boissons, de la diurèse quotidienne, du pH urinaire, de l'oxalurie quotidienne, de la posologie moyenne quotidienne d'éthylène-glycol absorbé, ainsi que la quantité totale ingérée jusqu'au sacrifice.

Lors de celui-ci, ont été notés l'augmentation du poids de l'animal depuis le début de l'expérience, le poids des reins et leur pourcentage du poids du corps.

Puis, il a été procédé à l'examen histologique des reins de chacun de ces animaux par Mme le Docteur Fonck (Laboratoire de la Chaire d'Anatomie-Pathologie de la Faculté de Médecine de Clermont-Ferrand. Pr. J. Delage).

Voici les comptes rendus de ces examens :

E. 749 : Rat témoin.

Foie et reins absolument normaux dépourvus en particulier de tous signes d'inflammation.

E. 750 : Cinq jours.

Reins : existence à l'intérieur des tubes contournés et surtout des collecteurs d'assez nombreux cylindres hyalins ; parfois extrêmement denses.

E. 751 : Sept jours.

Reins : si l'on excepte une hydronéphrose du premier degré peut-être en rapport avec une obstruction ou une compression en aval, le rein est de structure parfaitement normale. En particulier, il n'existe pas de signe d'inflammation, pas de cylindre, pas d'îlots cristallins.

Foie : structure normale.

E. 752 : Douze jours.

Reins : présence à l'intérieur des tubes contournés d'un matériel amorphe non coloré correspondant vraisemblablement à des cylindres hyalins particulièrement denses. De plus, il existe de rares foyers d'éléments monocytaires à prédominance périvasculaire. Par contre, je n'ai pas trouvé de cristaux.

Foie : apparemment normal.

E. 753 : Quatorze jours.

Reins : on note à l'intérieur des tubes la présence d'assez nombreux cylindres granuleux et hyalins, mais surtout des dépôts cristallins en particulier dans les tubes collecteurs à la base de papilles.

Ces dépôts sont sous forme de fines spicules situées dans les cellules ou à leur base contre la basale, soit sous forme de rosettes occupant la lumière, détruisant l'épithélium par endroit.

Foie : normal.

E. 755 : Seize jours.

Reins : les cylindres granuleux sont en plus grand nombre que dans le cas précédent, de plus on note d'assez nombreux tubes à lumière dilatée et quelques infiltrats interstitiels sous-corticaux, par contre, les dépôts cristallins sont beaucoup moins abondants.

Foie : normal.

E. 757 : Dix-neuf jours.

Reins : présence de très nombreux cristaux, surtout à la jonction entre médullaire et corticale. Par ailleurs existent d'assez nombreuses dilatations tubulaires et des cylindres hyalins.

Foie : aspect normal.

E. 760 : Vingt et un jours.

Reins : présence de cylindres granuleux hyalins, de dépôts cristallins ne paraissant pas plus abondants et de quelques infiltrats inflammatoires interstitiels.

Là encore nombreux tubes dilatés.

Foie : normal.

E. 761 : Vingt-trois jours.

Reins : les dépôts cristallins sont ici évidents, volumineux et dispersés dans tout le rein. Par ailleurs, on trouve de très nombreux tubes dilatés. Peu d'infiltrats.

Foie : normal.

E. 762 : Vingt-six jours.

Reins : très nombreux cristaux en toute localisation.

Dilatation tubulaire avec cylindres. Début de fibrose interstitielle.

Foie : normal.

Pour rendre les comparaisons plus faciles, nous nous sommes permis de traduire ces comptes rendus en un tableau indiquant les lésions observées dans chaque cas : cylindres, dilatations tubulaires, réaction interstitielle, cristaux, aspect du foie, par quelques signes conventionnels (sans ignorer que cette simplification fait perdre quelques nuances du texte). Ces éléments figurent en bas du tableau I.

Enfin quelques fragments de chaque pièce ont été inclus en vue d'une étude au microscope électronique, dont nous n'avons pas encore les résultats.

Ce travail plus complet confirme nos constatations précédentes sur :

1) *Le volume quotidien des boissons* spontanément ingérées qui s'accroît dès les premiers jours (volume quotidien moyen sur une série de témoins : 34,6 ml). Avec quelques irrégularités cet accroissement se poursuit jusqu'à la fin de l'essai.

2) *La diurèse* suit une évolution parallèle, dès le cinquième jour, elle est nettement plus élevée (15 ml) que chez les témoins (7 ml), avec quelques irrégularités, elle s'élève progressivement pour atteindre 27 ml au vingt-sixième jour.

3) *Le poids* des animaux s'accroît lui aussi, mais irrégulièrement. Comparé à la moyenne de l'accroissement de celui des témoins, on note des variations dans les deux sens.

4) *Le pH urinaire* évolue lentement vers une alcalinité moindre surtout nette dans la dernière semaine.

5) *L'oxalurie* quotidienne moyenne s'élève beaucoup dès le début de l'essai mais croît progressivement jusqu'à la troisième semaine pour fléchir ensuite en fin d'essai. Il en est de même du rapport oxalurie/poids.

Les constatations anatomiques et histologiques peuvent être ainsi condensées :

Le poids des reins s'accroît dès le début de l'essai ; son augmentation, avec quelques irrégularités, est progressive durant toute l'expérience ; il en est de même du rapport en pourcentage du poids des reins au poids de l'animal.

Du point de vue histologique, on peut noter :

— l'apparition, dès le cinquième jour, de cylindres hyalins, devenant de plus en plus abondants et accompagnés de cylindres granuleux dès le quatorzième jour.

— les dilatations tubulaires apparaissent au seizième jour et se font très nombreuses à partir du vingt-troisième.

— la réaction interstitielle est inconstante et quantitativement difficilement appréciable. On note cependant au 26^e jour l'apparition d'un « début de sclérose ».

— l'apparition des cristaux d'oxalate de calcium survient au quatorzième jour (la dose totale d'éthylène-glycol ayant dépassé 6 ml. La surcharge semble maximum au vingtième jour (dose supérieure à 12 ml).

Enfin, il importe de noter que, dans les conditions expérimentales où nous nous sommes placés, l'intoxication par l'éthylène-glycol n'a pas entraîné de lésions hépatiques visibles en microscopie optique.

Les quelques irrégularités notées dans l'évolution des divers

paramètres étudiés méritent de retenir l'attention, car l'essai a été mesuré de façon rigoureuse sur des animaux identiques de race pure, de même sexe et traités de la même manière.

Mais il faut remarquer que, dans notre technique, la solution toxique d'éthylène-glycol est mise à la disposition de l'animal « ad libitum » et qu'il existe de grosses différences (de 0,38 à 0,65 ml) entre les consommations moyennes quotidiennes des animaux. C'est là qu'il faut trouver la source des irrégularités constatées.

Ce fait nous a amenés à revoir le protocole expérimental de chacun des rats que nous avons étudiés et à ne considérer l'expérience comme valable que lorsque la consommation quotidienne moyenne de l'animal en solution d'éthylène-glycol dépassait 0,40 ml.

D'autre part, cette étude montre également que tous les essais doivent avoir une durée minimum de trois semaines.

B) ETUDE PARALLÈLE DE L'INTOXICATION SEULE ET DE L'INTOXICATION ACCOMPAGNÉE DE L'ADMINISTRATION DE L'EAU MINÉRALE.

Pendant une période de 24 jours, sur deux lots de rats, nous avons mené en parallèle une intoxication seule (lot A) et la même intoxication sur un lot B, qui recevait de plus chaque jour, en intubation, 3 ml d'eau bicarbonatée chlorurée magnésienne précédemment utilisée.

Outre les examens habituels, nous avons étudié les électrolytes urinaires en déterminant chaque jour pour chaque animal la quantité excrétée de Mg, Ca, Phosphates, Na, K, Cl, ainsi que l'urée. Les moyennes pour chaque animal de chacun de ces éléments figurent au bas du tableau II ; elles sont exprimées en mEq.

Comme précédemment lors du sacrifice des animaux (au 24^e jour), les examens histologiques des prélèvements de reins et de foie ont été pratiqués par Mme le Docteur Fonck (Laboratoire d'anatomie pathologique du Pr. J. Delage). En voici les comptes rendus :

E. 772 :

Reins : les dépôts cristallins sont ici réduits au minimum, représentés par deux ou trois cristaux d'ailleurs de taille peu volumineuse sur tout un plan de coupe du rein. Par ailleurs, il n'existe pas de dilatations tubulaires, ni de cylindres.

Foie : normal.

E. 773 :

Reins : les seuls îlots cristallins d'ailleurs peu volumineux, trois à quatre, que j'ai pu mettre en évidence, sont localisés dans un calice. D'autre part, on trouve quelques tubes dilatés.

Foie : normal.

Intoxication expérimentale par l'éthylène-glycol

Sujets	Témoins	E. 750	E. 751	E. 752	E. 753	E. 755	E. 757	E. 760	E. 761	E. 762
Poids init.	331	362,4	359,8	355,6	346,8	355,7	353,3	341,0	322,5	352,8
Dur. intox.	0	5 j.	7 j.	12 j.	14 j.	16 j.	19 j.	21 j.	23 j.	26 j.
Posol. moy. /j.	0	0,40	0,47	0,38	0,53	0,53	0,58	0,62	0,65	0,61
Posol. totale	0	2,00	3,29	4,56	7,42	8,48	11,02	12,18	14,95	15,86
Vol. moy. boiss.	34,6	39,7	46,7	38,5	53,2	52,7	58,5	52,9	65,5	60,7
Diur. moy.	7,0	15	12	7,6	14	21,6	25	25	26	27
pH	8,4	8,3	8,1	7,8	7,5	7,9	7,6	7,7	7,9	6,7
Oxal. moy.	0,250	2,92	2,95	1,1	3,80	6,12	6,64	6,1	4,89	4,09
Oxal. /poids	0,0007	0,008	0,008	0,003	0,011	0,017	0,019	0,018	0,015	0,012
Var. poids.	+ 16	+ 5	+ 5	+ 7	+ 13,9	+ 11	— 1,4	+ 11	+ 4	+ 17,3
Poids reins	—	2,7	3,35	2,55	3,35	5,1	3,93	3,5	4,00	4,10
%	—	0,74	0,89	0,69	0,90	1,37	1,16	0,99	1,22	1,08
Cylindres	néant	Hy. — +	néant	Hy. — +	H.G. — +	G. — +	Hy. — +	H.G. — +	—	— + +
Dil. tubul.	néant	—	—	—	—	+ +	+ +	+ +	+ + +	+ + +
Réac. interst.	néant	—	néant	f. mono- cyt.	—	inf. sous corticaux	—	qq. infiltr.	pas d'infiltr.	début de sclérose
Cristaux	néant	—	néant	néant	+ +	+	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
Foie	0	norm.	norm.	norm.	norm.	norm.	norm.	norm.	norm.	norm.

(Témoins : moyenne d'une série figurant au tableau IV ; pour l'histologie, sujets E. 740).

E. 775 :

Reins : le seul dépôt cristallin observé est localisé au niveau de l'épithélium caliciel. Il n'existe pratiquement pas de tubes dilatés.

Foie : normal.

E. 770 :

Reins : très nombreux cristaux surtout localisés dans le cortex et la médulla et nombreuses dilatations tubulaires.

Foie : normal.

E. 776 :

Reins : très nombreux dépôts cristallins accompagnés de dilatations tubulaires et fibrose interstitielle. Là encore les dépôts sont à localisation surtout corticale et médullaire.

Foie : normal.

E. 777 :

Reins : dépôts massifs en toutes localisations en particulier papillaire où ils aboutissent à la formation de véritables granulomes à corps étrangers.

Foie : normal.

Pour en faciliter les interprétations, nous nous sommes permis, ici encore, de réduire ces résultats dans le tableau II.

L'étude de ce tableau II permet les constatations suivantes :

1) Sur le plan anatomique et histologique, les deux lots s'opposent franchement : dans le lot A les lésions sont maximum ; dans le lot B, presque inexistantes : quelques cristaux, quelques dilatations tubulaires inconstantes.

La pesée des reins confirme cette conclusion : les chiffres du lot A sont tous supérieurs à ceux du lot B.

2) En ce qui concerne les signes habituels de la maladie (polydypsie, polyurie, oxalurie, pH urinaire), on peut dire qu'en moyenne ceux du groupe B sont un peu moins accusés que ceux du groupe A. Mais ce fait n'est apparent qu'en comparant les moyennes des deux groupes (voir tableau V, récapitulatif des moyennes).

3) L'étude des électrolytes urinaires nécessite d'abord une comparaison à des valeurs témoins (tableau V).

On y voit immédiatement (en confrontant la colonne des témoins à celle de l'intoxication seule (groupe II A), que cette dernière détermine une déperdition urinaire d'électrolytes considérable. La polyurie de l'oxalose expérimentale n'est donc pas une polyurie aqueuse (entraînée par la polydypsie), mais une polyurie solide.

Si l'on examine de plus près sa composition, on voit que :

TABLEAU II

Intoxication seule			Intox. + Eau bic. chlo. magn.			
Sujets	776	777	770	772	773	775
Poids initial . . .	329	292	296	305	290	304
Durée de l'intox. .	24 j.	24 j.	24 j.	24 j.	24 j.	24 j.
Posolog. moy. /j.	0,48	0,63	0,62	0,49	0,61	0,49
Posologie tot. . .	11,52	15,12	14,88	11,76	14,64	11,76
Eau Magn.	0	0	0	3 ml	3 ml	3 ml
Vol. moy. boiss. .	46	61	60	49	61	49
Diurèse moy. . . .	23	28,4	26,3	14,9	23,6	16,7
pH	8,7	8,2	7,6	8,0	8,5	8,9
Oxalurie moy... .	7,34	7,51	6,37	4,31	7,29	6,36
Oxalurie /poids. .	0,022	0,026	0,021	0,014	0,025	0,021
Variation poids .	+ 14,79	+ 21,5	+ 25,3	+ 26,4	+ 38,2	+ 16,2
Poids des reins . .	5,30	4,90	4,20	2,70	3,10	2,90
%	1,53	1,55	1,41	0,77	0,87	0,88
Cylindres	—	—	—	0	—	—
Dilatations tub. .	+++	—	+++	0	qq.	0
Réact. interst. . .	fibrose	granul.	—	—	—	—
Cristaux	++++	++++	++++	+	+	+
Foie.	norm.	norm.	norm.	norm.	norm.	norm.
Mg	0,138	0,204	0,331	0,146	0,236	0,129
Ca	0,128	0,135	0,087	0,138	0,203	0,175
Phosphates	0,314	0,470	0,504	0,255	0,447	0,375
Na	2,71	2,41	2,70	2,22	2,885	2,29
K	0,714	0,637	0,705	0,499	0,728	0,550
Cl	2,82	2,55	3,15	2,39	2,70	2,32
Urée	0,063	0,075	0,063	0,040	0,073	0,043
Densité	1031	1024	1025	1039	1024	1037

— — l'électrolyturie globale (y compris l'oxalurie exprimée en mEq) augmente dans les mêmes proportions ($\times 3,8$) que la diurèse ($\times 3,7$).

La concentration des urines ne se modifie donc pas sensiblement.

— Mais la déperdition en électrolytes est loin d'être égale pour chacun d'eux :

— pour le Sodium, elle se multiplie par	4,9
— pour le Potassium, elle se multiplie par	3,8
— pour le Magnésium, elle se multiplie par	3,4
— pour le Chlore, elle se multiplie par	3,3
— pour les Phosphates, elle se multiplie par	2,7
— pour le Calcium, elle se multiplie par	2,3

Ces perturbations électrolytiques semblent bien traduire la *néphropathie tubulaire* révélée par l'histologie, néphropathie à prédominance distale avec fuite sodique dominante, mais dont les lésions proximales expliquent aussi les troubles de l'excrétion des phosphates et des alcalino-terreux.

Si pour le groupe II B, on établit les mêmes coefficients d'augmentation des déperditions électrolytiques urinaires (tableau VI), on remarque que ces coefficients sont légèrement inférieurs à ceux du groupe II A. C'est là la confirmation de ce qui a déjà été constaté par l'examen des autres éléments de l'étude : la néphropathie expérimentale du groupe II B est atténuée par rapport à celle du groupe II A.

On peut donc conclure de ces recherches que l'administration quotidienne de 3 ml d'eau bicarbonatée chlorurée magnésienne utilisée pendant 24 jours a eu :

a) sur les lésions de la néphropathie par l'éthylène-glycol un effet de réduction très important, presque total.

b) sur les signes cliniques et biologiques de cette néphropathie un effet non discutable d'atténuation.

Sur les seuls éléments de ce travail, il n'est pas possible de formuler une hypothèse sur le mécanisme d'action de cette eau minérale dans ces circonstances.

Tout ce que l'on peut dire, c'est que 3 ml de cette eau a réalisé quotidiennement, chez les animaux du groupe II B, un apport électrolytique :

— en Ca	0,105 mEq
— en Mg	0,105 mEq
— en Na	0,105 mEq
— en Cl	0,171 mEq
— en SO^4	0,020 mEq
— K	0,005 mEq

C'est-à-dire d'un ordre de grandeur voisin de celui des déperditions, en ce qui concerne le Magnésium et le Calcium, plus négligeable pour les autres éléments.

Est-ce cette correction partielle, mais quotidienne de la déperdition en alcalino-terreux qui explique l'atténuation de la maladie et la rareté des précipitations rénales. Ces simples indices ne permettent pas de l'affirmer, compte tenu de la complexité du métabolisme de ces deux cations : Mg et Ca.

C) ETUDE PARALLÈLE DE L'INTOXICATION ACCOMPAGNÉE DE L'ADMINISTRATION DE L'EAU MINÉRALE ET DE LA MÊME INTOXICATION ACCOMPAGNÉE DE L'ADMINISTRATION D'EAU DISTILLÉE.

Dans cette troisième étude, les rats intoxiqués suivant la technique habituelle pendant 21 jours ont de plus reçu chaque jour en instillation :

- pour le lot A : 3 ml d'eau distillée,
- pour le lot B : 3 ml d'eau minérale.

Pendant les trois semaines d'intoxication chaque animal a été quotidiennement suivi comme précédemment, y compris les examens urinaires pratiqués dans l'étude précédente. Pour chaque sujet, la moyenne de chaque paramètre a été déterminée et figure au tableau III.

Le sacrifice des animaux au 22^e jour a permis les examens anatomiques et histologiques habituels par Mme le Docteur Fonck (Laboratoire d'Anatomie Pathologique du Pr. J. Delage).

En voici les comptes rendus :

E. 781 - 782 - 785 :

Dans ces trois cas, il existe des dépôts cristallins considérables et en toutes localisations. Par endroit, ils sont volumineux et se comportent comme de véritables corps étrangers sans qu'il y ait de granulome à proprement parler. Par ailleurs, on note de nombreux tubes dilatés, pseudo-kystiques.

E. 787 - 788 :

Il n'existe aucun dépôt et les reins sont de structure sensiblement normale.

E. 789 - 790 - 791 :

Dans ces cas, il existe quelques dépôts, mais qui n'ont rien de comparables avec ceux que l'on trouve chez les rats n^{os} 6, 7 et 10. Par ailleurs, ces dépôts sont presque exclusivement localisés au niveau des collecteurs, en particulier au sommet des pyramides. Enfin, on note d'assez nombreux tubes dilatés.

Ces données anatomo-pathologiques ont été consignées, avec les procédés habituels, dans le tableau III.

TABLEAU III

	Intox. + Eau distillée			Intox. + Eau bicarb. Chl. magn.				
Sujets	781	782	785	788	789	787	790	791
Poids initial	316	319	330	338	337	336	267	330
Durée de l'intox. ..	21 j.	21 j.	21 j.	21 j.	21 j.	21 j.	21 j.	21 j.
Posologie moy. /j. .	0,67	0,60	0,62	0,45	0,60	0,51	0,51	0,62
Posologie totale ...	14,07	12,6	13,02	2,45	12,6	10,71	10,71	13,02
Eau distil. (magn.).	3 ml	3 ml	3 ml	3 ml	3 ml	3 ml	3 ml	3 ml
Vol. moy. boissons..	69,2	62,4	63,9	45	60	51	51	62
Diurèse moyenne. .	39,8	33,9	32,8	17,8	28,1	25,3	32, 1	29,9
pH	8,3	8,7	8,9	9,2	9,0	9,1	9,1	8,5
Oxalurie moyenne	8,46	7,20	8,08	5,18	6,44	7,16	8,34	7,78
Oxalurie /poids....	0,027	0,023	0,024	0,015	0,019	0,021	0,031	0,023
Variation poids . .	+ 11,6	+ 8,6	+ 15,4	+ 15,9	+ 14,9	+ 19,2	+ 16,1	+ 11,9
Poids des reins	5,6	4,9	4,2	2,90	3,50	3,05	4,00	3,80
%.....	1,64	1,49	1,23	0,79	0,97	0,85	1,29	1,08
Cylindres	—	—	—	—	—	—	—	—
Dilat. tubulaires ..	+++	+++	+++	néant	+	néant	+	+
Réact. interstit. ..	—	—	—	—	—	—	—	—
Cristaux	++++	++++	++++	0	+	0	+	+
Foie	—	—	—	—	—	—	—	—
Mg	0,580	0,386	0,307	0,243	0,356	0,337	0,593	0,464
Ca	0,276	0,199	0,146	0,127	0,201	0,177	0,551	0,223
P	0,586	0,534	0,539	0,309	0,454	0,459	0,651	0,391
Na	7,71	7,25	7,24	4,42	6,71	6,81	9,74	6,69
K	0,702	0,581	0,835	0,655	0,711	0,654	1,145	0,706
Cl	3,35	3,47	3,46	2,75	3,42	3,49	6,10	3,38
Urée	0,146	0,144	0,129	0,007	0,102	0,102	0,171	0,129
Densité	1021	1026	1028	1042	1032	1035	—	1025

L'étude de ce tableau permet les constatations suivantes :

1) Du point de vue anatomo-pathologique, l'opposition entre le groupe A où les lésions sont au maximum et le groupe B où elles sont minimales ou nulles, est manifeste. Les valeurs des poids des reins dans chaque groupe confirme cette constatation.

2) Les signes cliniques de l'intoxication sont en moyenne moins accusés dans le groupe B que dans le groupe A. (Voir tableau V : moyennes du volume des boissons, de la diurèse, du pH urinaire et de l'oxalurie).

3) Enfin, les déperditions urinaires en électrolytes ont été très importantes (tableau VI) dans les deux groupes. C'est probablement en raison de cette importance que les écarts entre les deux groupes (qui vont d'ailleurs dans les deux sens) ne paraissent pas très significatifs.

TABLEAU IV

Témoins

Rats	N° 1	N° 2	N° 3	N° 4	Moyenne
Poids	334	331	331	331	331
Eau	0	0	0	0	0
Mg/Poids	0	0	0	0	0
E.G.....	0	0	0	0	0
Boisson	31,2	29,2	43,3	34,7	34,6
Diurèse	6,4	5,7	9,0	7,0	7,0
pH	8	8,9	8,2	8,8	8,4
Oxalurie	0,202	0,221	0,255	0,323	0,250
Oxal. /poids	0,0006	0,0006	0,0007	0,0009	0,0007
Var. poids.	+ 17,1	+ 18,9	+ 15,0	+ 15,7	+ 16,6
Mg	0,036	0,055	0,131	0,042	0,066
Ca	0,032	0,026	0,108	0,040	0,051
Na	0,492	0,333	0,881	0,407	0,528
K	0,138	0,156	0,240	0,187	0,180
Cl	0,963	0,626	0,887	0,904	0,845
P	0,134	0,166	0,195	0,121	0,154

TABLEAU V

Tableau récapitulatif des moyennes

Groupes de Sujets	Témoins	II A	II A	III A	III B
Poids initial	331	306	299	321	321
Durée de l'intox.		24 j.	24 j.	21 j.	21 j.
Posologie moy. /j.	0	0,57	0,53	0,63	0,54
Posologie totale	0	13,68	12,92	13,23	11,30
Eau	—	—	3 ml E.M.	3 ml E.D.	3ml E.M.
Volume moy. boissons	34,6	55,7	53,0	65,1	53,8
Diurèse moyenne.	7,0	25,9	20,0	35,5	26,6
pH	8,4	8,1	8,4	8,6	9,0
Oxalurie moyenne	0,250	7,07	5,98	7,91	6,98
Oxalurie /poids	0,007	0,023	0,020	0,025	0,021
Variation poids	+ 16,6	+ 20,7	+ 26,9	+ 11,9	+ 15,6
Poids des reins	—	4,80	2,90	4,90	3,45
%	—	1,49	0,84	1,45	0,99
Mg	0,066	0,224	0,170	0,424	0,398
Ca	0,051	0,117	0,172	0,207	0,255
Phosphates	0,154	0,429	0,359	0,553	0,452
Na	0,528	2,60	2,465	7,40	6,87
K	0,180	0,685	0,592	0,706	0,774
Cl	0,845	2,84	2,47	3,42	3,82

TABLEAU VI

Coefficients d'augmentation des déperditions électrolytiques urinaires

Groupes	II A	II B	III A	III B
Diurèse	× 3,7	× 2,8	× 5,0	× 3,8
Electrolytes totaux	× 3,8	× 3,4	× 7,0	× 6,9
Mg	× 3,4	× 2,5	× 6,4	× 6,0
Ca	× 2,3	× 3,3	× 4,0	× 5,0
Phosphates	× 2,7	× 2,3	× 3,5	× 2,9
Na	× 4,9	× 4,6	× 14	× 13
K	× 3,8	× 3,2	× 3,9	× 4,3
Cl	× 3,3	× 2,9	× 4,0	× 4,5

CONCLUSIONS

1) L'oxalose est une affection rare, mais probablement moins rare qu'on ne l'a estimé, car elle n'est encore trop souvent qu'un diagnostic d'autopsie.

Aujourd'hui, le perfectionnement des moyens d'exploration (ponction biopsie rénale, dosages précis de l'oxalémie et de l'oxalurie, examens radiologiques, biopsie osseuse) doit permettre de découvrir cette thésaurismose, d'origine probablement génétique, derrière une néphropathie d'étiologie imprécise et de marche assez souvent rapide vers l'insuffisance rénale.

2) Deux observations rapportées montrent dans quelles circonstances cliniques ces problèmes doivent être évoqués.

3) Expérimentalement, il est plusieurs techniques pour reproduire l'affection chez l'animal : régime carencé en vitamine B6, administration orale d'acide glycolique, injections intrapéritonéales répétées d'oxalate de sodium.

4) L'intoxication par l'éthylène-glycol chez le rat mâle est le moyen le plus sûr et le plus régulier de produire une oxalose expérimentale, histologiquement identique à l'oxalose humaine.

5) C'est cette méthode que nous avons retenue dans nos recherches selon la technique de Ch. Debray.

La maladie expérimentale se traduit notamment par :

- a) une polydypsie, une polyurie, un taux élevé de l'oxalurie ;
- b) des lésions histologiques rénales : nombreux cylindres hyalins et granuleux, altérations tubulaires avec dilatations, réaction interstitielle contingente, surcharge oxalique massive de l'organe. Augmentation constante de son poids ;
- c) une fuite électrolytique urinaire, conséquence de la néphropathie tubulaire, portant préférentiellement sur le sodium, mais frappant également le magnésium, le calcium et les phosphates.

Une étude particulière nous a permis de fixer la chronologie d'apparition des lésions histologiques : très précoce pour les cylin-

dres ; vers le 15^e jour pour les lésions tubulaires avec dilatations ; simultanément début des cristallisations ; vers le 21^e jour, cristallisations et lésions maxima.

La durée de l'expérimentation doit donc être fixée à 3 semaines. Cependant, compte tenu du fait que quelques sujets ingèrent des quantités franchement moindres que les autres de solution toxique, il y a lieu de les écarter de la statistique.

6) Les sels de magnésium (du fait de la solubilité de l'oxalate de magnésium) ont été proposés comme antagonistes de l'oxalose.

Pour le vérifier, nous avons utilisé une eau minérale chloro-bicarbonatée magnésienne, qui présentait l'avantage de réaliser l'apport de magnésium en solution suffisamment diluée.

Nos essais nous ont permis de constater qu'elle était plus efficace quand elle était administrée au cours de l'intoxication, qu'après celle-ci.

L'effet obtenu est à la fois : une atténuation des signes cliniques et biologiques de la maladie expérimentale au cours de son évolution et une réduction presque totale des signes histologiques en fin d'expérience.

L'examen des bilans urinaires montre que la déperdition électrolytique est partiellement mais assez largement compensée par l'apport quotidien d'eau minérale en ce qui concerne le calcium et le magnésium.

C'est dans cette correction partielle des déperditions électrolytiques entraînée par la maladie expérimentale qu'il faut sans doute trouver le mécanisme de l'action antagoniste de l'eau minérale utilisée.

VU,

Le 22 octobre 1968.

Le Président de Thèse :

J. TERRASSE.

VU,

Le 23 octobre 1968.

POUR LE DOYEN,

L'Assesseur :

M. COULET.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

N° 26/68

Le 30 octobre 1968.

Le Doyen :

G. MEYNIEL.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) ABOULKER (P.), THOMAS (J.), BOYER (Cl.), MOMAL (J.-P.), MOTZ (Ch.) et WETTERWALD (F.). — La dissolution des calculs urinaires phosphatiques et oxaliques. Notre expérience personnelle. *Presse Méd.*, 1966, (74), 55, 2843-2848.
- (2) AGNEW (L.R.C.). — Renal lesions in pyridoxin-deficient rats. *J. Path. Bact.*, 1951 (63), 699.
- (3) ALBUQUERQUE (P.-F.) et TUMA (F.). — L'oxalurie dans la lithiase oxalique. *Rein, Foie, Mal. Nutr.*, 1962, (4), 11, 169-173.
- (4) ANTOINE (B.), PROVENZAL (O.), WATCHI (J.-M.). — Calcifications du parenchyme rénal (néphrocalcinose). *La Vie Médicale*, 1967, (48), 1431-1449.
- (5) ANTOINE (B.), SLAMA (R.), JOSSO (F.), MONTERA (H. de), HABIB (R.) et RICHET (G.). — La destruction du parenchyme rénal par envahissement de cristaux d'oxalate de calcium. Deux nouvelles observations d'« oxalose rénale ». *Presse méd.*, 1960, (68), 803-806.
- (6) APONTE (G.E.) et FETTER (T.R.). — Familial idiopathic oxalate néphro-calcinosis. *Amer. J. clin. Path.*, 1954, (24), 1363.
- (7) ARCHER (H.E.), DORMER (A.E.), SCOWEN (E.F.) et WATTS (R.W.E.). — Studies on the urinary excretion of oxalate by normal subjects. *Clin. Sci.*, 1957, (16), 405.
- (8) ARCHER (H.E.), DORMER (A.E.), SCOWEN (E.F.) et WATTS (R.W.E.). — The aetiology of primary hyperoxaluria. *Brit. Med. J.*, 1958, (1), 175.
- (9) ARCHER (H.E.), DORMER (A.E.), SCOWEN (E.F.) et WATTS (R.W.E.). — Observations on the possible genetic

basis of primary hyperoxaluria. *Ann. hum. Genet.*, 1958, (22), 373.

- (10) ARONS (W.L.), CHRISTENSEN (W.R.) et SOSMAN (M.C.). — Nephrocalcinosis visible by X-ray associated with chronic glomerulo-nephritis. *Ann. intern. Med.*, 1955, (42), 260.
- (11) ATKINS (G.L.), DEAN (B.M.), GRIFFIN (W.J.), SCOWEN (E.F.), WATTS (R.W.E.). — Quantitative aspects of ascorbic acid metabolism in patient with primary hyperoxaluria. *Clin. Sci. G.B.*, 1965, (29), n° 2, 305-14.
- (12) BENNINGTON (J.P.), HABER (S.L.), SMITH (J.V.), WARNER (N.E.). — Crystals of calcium oxalate in the human kidney. Studies by means of electron microprobe and X-ray diffraction. *Amer. J. clin. Pathol.*, 1964, (41), n° 1, 8-14.
- (13) BOOTH (V.H.) — The specificity of xanthine-oxydase. *Biochem. J.*, 1938, (32), 494.
- (14) BOSMAN (C.), LA GINESTRA (A.). — On renal crystals in uremia. *Néphron.*, Suisse, 1967, (4), n° 3, 173-82.
- (15) BOUISSOU (H.), DALOUS (A.), REGNIER (C.) et FABRE (J.). — Néphrocalcinose et oxalose familiale. *J. Urol. Néphrol.*, 1962, (68), 585.
- (16) BROZ (O.), STOVICEK (Z.) et STEPAN (I.). — Oxalosis. Analyse eines Einzelfalles. *Klin. Wschr.*, 1957, (35), 1042.
- (17) BURI (J.F.). — L'oxalose. Présentation clinique d'une observation avec revue de la littérature et discussion diagnostique. Recherches biochimiques et métaboliques. *Helv. paediat. Acta*, 1962, (17), suppl. 11, 126 p.
- (18) BURI (J.F.), OUDEA (P.), SCHULLER (E.). — Biochimie et Métabolisme divers. *Rev. Prat. Fr.*, 1965, (15), n° 7 bis, 265-6, 69-70, 73-6, 279-80.
- (19) BURKE (E.C.), BAGGENSTOSS (A.H.), OWEN (C.A.), POWER (M.H.) et LOHR (O.W.). — Oxalosis. *Pediatrics*, 1955, (15), 383.
- (20) CERECEDO (L.R.) et FOY (J.R.). — Protein intake and pyridoxin deficiency in the rat. *Arch. Biochem.*, 1944, (5), 207.
- (21) CHIRAY (M.), JUSTIN-BESANÇON (L.), ALBOT (G.) et DIERICK (J.). — Aspects histologiques de la lithiase oxalique expérimentale par l'éthylène-glycol. *Ann. Anat. path.*, 1939, (16), 393.
- (22) CHOU (L.Y.) et DONOHUE (W.L.). — Oxalosis : possible « inborn error of metabolism » with nephrolithiasis and

nephrocalcinosis due to calcium oxalate as the predominating features. *Pediatrics*, 1952, (10), 660.

- (23) CLELAND (W.W.) et JOHNSON (M.J.). — Studies on formation of oxalic acid by *Aspergillus Niger*. *J. biol. Chem.*, 1956, (220), 595.
- (24) COCHRAN (M.), HODGKINSON (A.), ZAREMBSKI (P.M.), ANDERSON (C.K.). — Hyperoxaluria in adults. *Brit. J. Surg.*, 1968, 55/2, 121-128.
- (25) COGAN (D.G.), KUWABARA (T.), SILPERT (J.), KERN (H.), Mc MURRAY (V.) et HURLBUT (C.S. jr). — Calcium oxalate and calcium phosphate crystals in detached retines. *Arch. Ophthalm.*, 1958, (60), 366.
- (26) COTTET (J.), VITTU (Ch.) et CANARELLI (G.). — Calciuries et lithiases urinaires. *Rein et Foie, Mal. Nutr.*, 1962, (4), 11, 29-54.
- (27) COTTET (J.), VITTU (Ch.) et LEMAHIEU (J.-Cl.) — Oxalurie et lithiases urinaires. *J. Urol. et Néphrol.*, 1965, (71), 12, 1076-1080.
- (28) COTTET (J.), VITTU (Ch.). — Oxalurie, lithiases urinaires et régime alimentaire. *Presse Méd.*, 1966, (74), 34, 1759-1763.
- (29) CRAWHALL (J.C.), SCOWEN (E.F.) et WATTS (R.W.E.). — Conversion of glycine to oxalate in primary hyperoxaluria. *Lancet*, 1959, (2), 806.
- (30) CRAWHALL (J.C.), DE MOWBRAY (R.R.), SCOWEN (E.F.) et WATTS (R.W.E.). — Conversion of glycine to oxalate in a normal subject. *Lancet*, 1959, (2), 810.
- (31) CRAWHALL (J.C.) et WATTS (R.W.E.). — The oxalate content of human plasma. *Clin. Sci.*, 1961, (20), 357.
- (32) CURTIN (C.O'H.) et KING (C.G.). — The metabolism of ascorbic acid-l-C₁₄ and oxalic acid-C₁₄ in the rat. *J. biol. Chem.*, 1955, (216), 539.
- (33) DANIELS (R.A.), MICHELS (R.), AISEN (P.) et GOLDSTEIN (G.). — Familial hyperoxaluria. Report of a family, review of literature. *Amer. J. Med.*, 1960, (29), 820.
- (34) DAVID (H.), VERLINGS (I.). — Action de l'intoxication par le glycol éthylénique sur l'image submicroscopique du rein du rat. *Acta Biol. Med. germ.*, 1964, (12), 203-218.
- (35) DAVIS (J. S.), KLINGBERG (W.G.) et STOWELL (R.E.). — Nephrolithiasis and nephrocalcinosis with calcium oxalate crystals in kidneys and bones. *J. Pediat.*, 1950, (36), 223.

- (36) DEAN (B.M.), GRIFFIN (W.J.), WATTS (R.W.E.). — Primary hyperoxaluria. The demonstration of a metabolic abnormality in kidney tissue. *Lancet*, G.B., 1966, n° 7434, 406.
- (37) DEBARGE (A.), LENOIR (L.), BAR (J.), MULLER (P.H.). — Intoxication par un produit ménagé composé d'acide oxalique de fluorures. Etudes anatomo-pathologiques d'intoxications expérimentales. *Lille Médical*, 1964, (9), 9, 809-814.
- (38) DEBRAY (Ch.), VAILLE (Ch.), MARTIN (Et.), SOUCHARD (M.), ROZE (Cl.). — Etude anatomo-pathologique de la lithiase rénale à l'éthylène-glycol du rat. *Sem. Hôp. Paris*, 1963, (39), n° 3/1, 101-110.
- (39) DEBRAY (Ch.), VAILLE (Ch.), MARTIN (Et.), SOUCHARD (M.), ROZE (Cl.). — Les maladies expérimentales par « sommation ». Action de hauts polymères sur l'intoxication par l'éthylène-glycol du rat. *Sem. Hôp. Paris*, 1963, (39), n° 3/1, 110-117.
- (40) DEBRAY (Ch.), VAILLE (Ch.), FIEHRER (A.), MARTIN (Et.), SOUCHARD (M.), ROZE (Cl.). — Les maladies expérimentales par agressions couplées : perturbations humorales et viscérales provoquées par le tween 80 chez des rats atteints de néphrite oxalique expérimentale à l'éthylène-glycol. *J. Physiol. Paris*, 1964, (56), 707-726.
- (41) DEBRAY (C.), VAILLE (C.), MARTIN (E.), SOUCHARD (M.), ROZE (C.). — Action de l'eau de Fontaine-Didier (Fort-de-France, Martinique) sur le rat normal en période de croissance et sur la néphrite expérimentale à l'éthylène-glycol du rat. *Ann. Inst. Hydrol. climatol.*, 1965, (33), n° 92-93, 1-21.
- (42) DEBRAY (Ch.), VAILLE (Ch.), MARTIN (E.), Mlle SOUCHARD (M.), ROZE (Cl.). — Influence de l'éthanol sur la lithiase expérimentale à l'éthylène-glycol chez le rat. *La Presse Médicale*, 1965, (73), n° 27, 1559-61.
- (43) DEMPSEY (E.F.), FORBES (A.P.), MELICK (R.A.) et HENNEMAN (P.H.). — Urinary oxalate excretion. *Metabolism*, (1960, (9), 52.
- (44) DEROT (M.), LEGRAIN (M.), PRUNIER (Ph.) et QUENU (L.). — Deux cas d'oxalose familiale de l'adulte. *J. Urol. Néphrol.*, 1962, (68), 589-594.
- (45) DESGREZ (P.), THOMAS (J.), DAVID-ISSARTEL (Mme R.). — Oxalurie, forme hyperoxalurique, non familiale de la

- lithiase oxalique. *Journal d'Urol. Néphrol.*, 1968, (74), 9, 685-690.
- (46) DE TONI (G.), DURAND (P.) et ROSSO (C.). - L'ossalosi : una nuova malattia del ricambio a carattere tesaurisurico. *Minerva pediat.*, 1957, (9), 623.
 - (47) DU MONT (H.L.), NOWAK (P.). — Ueberlegungen und Untersuchungen zur Frage der Harnsteinprophylaxe : Magnesium. *Zeitschrift für Urologie, Heft*, 1/1964.
 - (48) ELDER (T.D.) et WYNGAARDEN (J. B.). — The biosynthesis and turn-over of oxalate in normal and hyperoxaluric subjects. *J. clin. Invest.*, 1960, (39), 1337.
 - (49) ELLIOTT (J.S.), EUSEBIO (E.). — Calcium oxalate solubility the effect of inorganic salts, urea, Creatinine and organic acids. *Invest. Urol., U.S.A.*, 1965, (3), n° 1, 72-6.
 - (50) ELLIOTT (J.S.), EUSEBIO (E.). — The effect of urinary amino-acids upon the solubility of calcium oxalate. *Invest. Urol., U.S.A.*, 1965, (2), n° 5, 428-31.
 - (51) ELLIOTT (J.S.), EUSEBIO (E.). — Calcium oxalate solubility : the effect of trace metals. *Invest. Urol., U.S.A.*, 1967, (4), n° 5, 428-30.
 - (52) ELLIOTT (J.S.), RIBEIRO (M.). — Calcium Oxalate solubility in urine : The state of relative saturation. *Invest. Urol., U.S.A.*, 1967, (5), n° 3, 239-43.
 - (53) ENGER (E.), SEREK-HAUSSEN (A.), ROKKON (T.). — Oxalosis. A case report. *Acta, Med. Scand.*, Suède, 1965, (177), n° 4, 409-14.
 - (54) EVANS (R.A.), SUTTON (R.A.L.), FORBES (M.A.), WATSON (L.). — Urinary excretion of calcium and magnesium in patients with calcium containing renal stones. *Lancet*, G.B., 1967, n° 7523, 958-61.
 - (55) FANGER (H.), ESPARZA (A.). — Crystals of calcium oxalate in kidneys in uremia. *Amer. J. Clin. Pathol.*, 1964, (41), n° 6, 597-603.
 - (56) FINCK (C.J.). — De l'oxalurie d'origine parasitaire. *Presse méd.*, 1936, (2), 62.
 - (57) FISHER (V.), WATTS (R.W.E.). — Glyoxylate metabolism by blood cells from normal subjects and patients with primary hyperoxaluria. *Biochem., J., G.B.*, 1967, (104), n° 3.

- (58) FLANAGAN (P.), LIBCKE (J.). — Renal biopsy observations following recovery from éthylène-glycol néphrosis. *Amer. J. Clin. Path.*, 1964, (41), n° 2, 171-175.
- (59) FONTAN (A.), VERGER (P.) et LAGARDE (P.). — Deux cas de néphrocalcinose chez l'enfant. Le premier cryptogénétique, le deuxième par oxalose. *Arch. Franç. Pédiat.*, 1958, (15), 136.
- (60) FRANCESCHETTI (A.), FRANÇOIS (J.) et BABEL (J.). — Les hérédo-dégénérescences chorio-rétiniennes (dégénérescences tapéto-rétiniennes), 2 vol., Paris, 1963, *Masson et Cie*, éd., p. 1180.
- (61) FUNCK-BRENTANO (J.L.), ANTOINE (B.). — L'oxalose. Envahissement des reins et de divers parenchymes par des cristaux d'oxalate de calcium. *J. Méd.*, Lucas-Championnière, 1959, (130), 815.
- (62) GAGNADOUX (F.), CZERNICHOW (P.), MENGOUR (P.), MATHIEU (H.), KAPLAN (M.). — Oxalose familiale avec nanisme chez deux sœurs. Essai thérapeutique. *Soc. Méd. des Hôp., Paris*. Séance du 21 juin 1968.
- (63) GALLE (P.). — Oxalose rénale expérimentale. Etude au microscope électronique et par spectrographie des rayons X. *Néphron.*, Suisse, 1964, (1), n° 3, 158-71.
- (64) GALLE (P.). — Les néphrocalcinoses : nouvelles données d'ultrastructure et de microanalyse. Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker, 1967, 303-315. *Ed. Méd.*, Flammarion.
- (65) GERSHOFF (S.N.) et FARAGALLA (F.F.). — Endogenous oxalate synthesis and glycine, serine, deoxypyridoxine interrelationships in vitamine B6-deficient rats. *J. Biol. Chem.*, 1959, (234), 2391.
- (66) GERSHOFF (S.N.), FARAGALLA (F.F.), NELSON (D.A.) et ANDRUS (S.B.). — Vitamin B6 deficiency and oxalate nephrocalcinosis in the cat. *Amer. J. Med.*, 1959, (27), 72.
- (67) GIROMINI (M.), FREUDENREICH (J. de), JENNI (M.), HAENNI (B.). — Acidose métabolique par intoxication à l'antigel (éthylène-glycol). Description clinique et anatomopathologique d'un cas mortel. *Schweizerische medizinische Wochenschrift*, 1964, (94), n° 48, 1687-90.
- (68) GODWIN (J.T.), FOWLER (F.), DEMPSEY (E.F.) et HENNEMAN (P.H.). — Primary hyperoxaluria and oxalosis. *New Engl. J. Méd.*, 1958, (259), 1099.

- (69) GROSS (S.). — Granulomatous thyroïditis with anisotropic crystalline material. *Arch. Path.*, 1955, (59), 412.
- (70) HAHLEWEG (G.), ORF (G.). — Sog. fibroplastische Myocarditis bei Oxalose. *Pathol. et Microbiol.*, Suisse, 1966, (29), n° 1, 1-7.
- (71) HAMBURGER (J.), RICHEL (G.), CROSNIER (J.), ANTOINE (B.), DUCROT (H.), FUNCK-BRENTANO (J.L.), MERY (J.P.), DE MONTERA (H.). — Néphrologie, 2 vol., 1799 p., Paris, 1966, Ed. Méd. Flammarion, éd.
- (72) HELLMAN (L.) et BURNS (J.J.). — Metabolism of L-arcorbic-1-C₁₁ acid in man. *Fed. Proc.*, 1955, (14), 225.
- (73) HERLES (F.). — The heart in uraemic oxalosis. *Cor et vasa*, Tchecosl., 1964, (6), n° 3, 203-8.
- (74) HOCKADAY (T.D.R.), CLAYTON (J.E.), FREDERICK (E.W.), SMITH (L.H. Jr). — Primary hyperoxaluria. *Medicine, U.S.A.*, 1964, (43), n° 3, 315-45.
- (75) HOCKADAY (T.D.R.), CLAYTON (J.E.), SMITH (L.M. Jr). — The metabolic error in primary hyperoxaluria. *Arch. Dis. Childh.*, G.B., 1965, (40), n° 213, 485-91.
- (76) HODGKINSON (A.) — The urinary excretion of oxalic acid in nephrolithiasis. *Proc. roy. Soc. Med.*, 1958, (51), 970.
- (77) HÖSLI (P.O.), JUST (M.) et VETTERLI-BUCHNER (H.). — Oxalose. *Urol. int.* (Basel), 1959, (8), 234.
- (78) JAKOBI (E.M.) et JAKOBOWITZ (R.). — On the effect of calcium on the calcium level and on the calcium-magnesium ratio in cases of oxalic acid poisoning. *Exp. Med. Surg.*, 1955, (13), 339.
- (79) JOHNSON (F.B.). — A method for demonstrating calcium oxalate in tissue sections. *J. Histochem.*, 1956, (4), 405.
- (80) JOLY (J.-B.), HUAULT (G.), MME FROSSARD (C.), THIEFFRY (S.), FABIANI (P.). — Intoxication grave par l'éthylène-glycol chez un enfant de six ans. *La Presse Médicale*, (75), n° 41, 2041-2044.
- (81) JUST (M.). — Das Schicksal der exogenen Oxalsäure im Tierkörper. *Int. Z. Vitamin-Forsch.*, 1957, (28), 194.
- (82) KIEF (H.). — Oxalose beim Erwachsenen mit sehr starker Kristallablagerung im Herzmuskel. *Zbl. allg. Pathol. pathol. anat.*, Dtsch., 1964 (106), n° 4-5, 471-7.

- (83) KING (J.S. Jr.). — Etiologie factors involved in urolithiasis a review of recent research. *J. Urol., U.S.A.*, 1967, n° 4, 583-91.
- (84) KOCH (J.), STOKSTAD (E.L.R.), WILLIAMS (H.E.), SMITH (L.M. Jr.). — Deficiency of 2-oxo-glutarate glyoxylate carboligase activity im primary hyperoxaluria. *Proc. nation. Acad. Sci. U.S.A.*, 1967, (57), n° 4, 1123-9.
- (85) KOHLER (F.P.), UTTLE (C.A.W.). — Oral Magnesium intake and its effect an various urinary constituents in the prophylaxis of urolithiasis. *J. Urol., U.S.A.*, 1966, (96), n° 5, 812-5.
- (86) KOTEN (J.W.), VANCASSEL (C.), DORHOUTMEES (E.J.), HOLLEMAN (L.W.J.), SCHUILLING (R.D.). — Two cases of primary oxalosis. *J. Clin. Pathol., G.B.*, 1965, (18), n° 2, 223-9.
- (87) KUN (E.), DECHARY (J.M.) et PITOT (H.C.). — The oxidation of glycolic acid by a liver enzyme. *J. biol. Chem.*, 1954, (210), 269.
- (88) LAGRU (G.), LAUDAT (M.H.), MEYER (P.), SAPIR (M.) et MILLIEZ (P.). — Oxalose familiale avec acidose hyperchlorémique secondaire. *Sem. Hôp., Paris*, 1959, (35), 2023.
- (89) LAGRUE (G.). — Diététique et traitement médical des lithiases calciques. *Assises Nationales de médecine*, 1967, (22), 2, 95-103.
- (90) LAMDEN (M.P.) et CHRYSTOWSKI (G.A.). — Urinary oxalate excretion by man following ascorbic acid ingestion. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)*, 1954, (85), 190.
- (91) LEGRAIN (M.), PRUNIER (Ph.), GUEDON (J.) et WAJGNER (G.). — L'oxalose. *Rein et Foie, Mal. Nutr.*, 1966, (9), 273-287.
- (92) LEMAHIEU (J.-C.). — Contribution à l'étude de la lithiase oxalique. *Thèse Doct. Pharm.*, Lille, 1967, S.I., n° 1, in 4°.
- (93) LEPOUTRE (C.). — Calculs multiples chez un enfant. Infiltration du parenchyme rénal par des cristaux. *J. Urol. Méd. chir.*, 1925, (20), 424.
- (94) LINDHOLM (J.). — Intra-vitam diagnosis of oxalosis. *Acta Med. Scand.*, Suède, 1965, (178), n° 2, 155-9.
- (95) LOEPER (M.) et VIGNALOU (J.). — La genèse de la lithiase oxalique. *Congrès Lithiase Urinaire*. Evian, 1955. Vigot Edit., Paris, 1-27.
- (96) LUND (T.) et RESKE-NIELSEN (R.). — Nephrolithiasis and

- nephrocalcinosis with calcium oxalate crystals in the kidneys and other organs. Report of two cases. *Acta path. microbiol. scand.*, 1956, (38), 353.
- (97) MAC INTOSH (J.F.) et READ (M.K.). — Oxalic acid excretion in oxalate lithiasis. *J. Urol.* (Baltimore), 1958, (80), 272.
- (98) MAC INTYRE (I.). — Magnesium Metabolism. *Adv. intern. med.* U.S.A., 1967, (13), 143-54.
- (99) MARCHAL (J.G.), NEIMAN (N.), PIERSON (M.) et BENE (R.). — La polarographie. Son intérêt pour la caractérisation de l'acide oxalique dans le tissu rénal d'une malade atteinte d'oxalose. *Path. et Biol.*, 1957, (33), 789.
- (100) MUGLER (A.). — Les troubles du métabolisme de l'acide oxalique et leur rôle en clinique. *Rein, Foie, Mal. Nutr.*, 1966, (9), 213-217.
- (101) MUGLER (A.). — Lithiase oxalique récidivante procédant d'une oxalose mineure chez l'adulte. *Rein et Foie, Maladies de la Nutrition*, 1967, (10), 261-8.
- (102) MUGLER (A.). — Etude des effets de la benziodarone chez cent goutteux en cure de diurèse. Effets sur l'acide urique et l'acide oxalique. *Rein et Foie, Maladies de la Nutrition*, 1967, (10), 273-292.
- (103) MUNZINGER (H.), OTTENSMEIER (H.) et SCHREIER (K.). — Untersuchungen zum Stoffwechsel der Oxalsäure bei einem Kinde mit Oxalose. *Klin. Wschr.*, 1959, (37), 1082.
- (104) NAKADA (H.I.) et WEINHOUSE (S.). — Studies of glycine oxidation in rat tissues. *Arch. Biochem.*, 1953, (42), 257.
- (105) NAKADA (H.I.), SUND (L.P.). — Glyoxilic acid oxidation by rat liver. *J. Biol. Chem.*, 1958, (233), 8.
- (106) NEIMAN (R.), RAUBER (G.), PIERSON (M.) et GENTIN (G.), MARCHAL (J.G.) et BENE (R.). — Considérations sur l'oxalose infantile. *Arch. Franç. Péd.*, 1957, (14), 4, 360-377.
- (107) NEWNS (G.H.) et BLACK (J.A.). — A case of calcium oxalate nephrocalcinosis. *Gt-Ormond Str. J.*, 1953, (5), 40.
- (108) NORDMANN (J.) et NORDMANN (R.). — Organic acids in blood and urine. In *Advances in clin. Chem.*, vol. 4, New York, 1961. *Academic Press*, éd., p. 53.
- (109) NOROLIN (B.E.C.), ROBERTSON (W.G.). — Calcium Phosphate and oxalate ion-products in normal and stone-forming Urines. *Brit. Med. J.*, 1966, n° 5485, 450-3.

- (110) OIGAARD (H.) et SODERHJELM (L.). — Familial oxalosis. *Acta Soc. Med. Upsaliens.*, 1957, (62), 176.
- (111) OIGAARD (H.), SODERHJELM (L.), HOGLUND (N.J.) et WERNER (I.). — Oxalose familiale. *Acta Soc. Méd. Upsal.*, 1963, (68), 55-62.
- (112) PERNET (J.-L.) et PERNET (A.). — Dosage colorimétrique de l'acide oxalique dans les milieux biologiques (urines, sang, autres milieux). *Ann. Biol. Clin.*, 1965, (23), 1189-1207.
- (113) PETERSON (B.J.), KUHN (R.J.). — Optical Characterization of crystals in tissue Cystine and calcium oxalate monohydrate. *Amer. J. Clin. Pathol.*, 1965, (43), n° 5, 401-8.
- (114) Pharmacogenetics, *The New England Journal of Medicine*, 1967, (277), 19, 1034.
- (115) PONS (C.A.) et CUSTER (R.P.). — Acute éthylène-glycol poisoning. *Amer. J. med. Sci.*, 1946, (211), 544.
- (116) PRUNIER (P.), GUEDON (J.), LEGRAIN (M.). — L'Oxalose, Entretiens de Bichat, 1966. *Méd. Paris Expansion*, 1966, 421-6.
- (117) RATNER (S.), NOCITO (V.) et GREEN (D.E.). — Glycine-oxidase. *J. biol. Chem.*, 1944, 152, 119.
- (118) RICHARDSON (K.). — Endogenous oxalate synthesis in male and female rats. *Toxicology and applied Pharmacology*, 1965, 7, n° 4, 507-515.
- (119) RODILLON (G.). — L'oxalrachie. *Nutrition*, 1933, (3), 43.
- (120) ROYER (P.), LHIRONDEL (J.), HABIB (R.), LESTRADET (H.) et CORBIN (J.-L.). — Acidose rénale hyperchlorémique du nourrisson due à une oxalose. *Arch. Franç. Pédiat.*, 1958, (15), 1371.
- (121) ROYER (P.), FREZAL (J.). — Les néphropathies héréditaires. *J. d'Urol. et de Néphrol.*, 1965, (71), 693-713.
- (122) ROZE (C.). — Action d'un polymère hydrophile, le polyoxyéthylène-glycol 6000 sur l'oxalose rénale expérimentale chez le rat. *C.R. Acad. Sc. Paris*, 1968, (266), 694-696.
- (123) RUGENDORFF (F.W.), CAVALIER (T.). — Zur Kalzium-oxalat - Harnsteinprophylaxe mit Magnesium. *Z. Urol. Nephrol.*, dtsh., 1965, (58), n° 5, 341-4.
- (124) SCOWEN (E.F.), CRAWHALL (J.C.) et WATTS (R.W.E.). — Incorporation of carboxyl-carbon atom of glycine into oxalate in a case of primary hyperoxaluria. *Lancet*, 1958, (2), 300.

- (125) SHEPARD (T.H.), KREBS (E.G.) et LEE (L.W.). — Primary hyperoxaluria. III. Nutritional and metabolic studies in a patient. *Pediatrics*, 1960, (25), 1008.
- (126) SHEPARD (T.H.), LEE (L.W.) et KREBS (E.G.). — Primary hyperoxaluria. II. Genetic studies in a family. *Pediatrics*, 1960, (25), 869.
- (127) SILBERGELD (S.). — Observations on the accumulation of oxalate in kidney following the oral administration of glycolic acid. *Toxicol. appl. Pharmacol.*, 1960, (2), 220.
- (128) SLAMA (R.), JOSSO (F.) et ANTOINE (M.). — Manifestations myocardiques de l'oxalose. *Arch. Mal. Cœur*, 1960, (53), 917.
- (129) SOLOMONS (C.C.), GOODMAN (S.I.), RILEY (C.M.), DORIS MORALES (M.D.), DUDLEY (A.), ROBERTS (M.D.). — Treatment of Hyperoxaluria. *The New England Journal of Medicine*, 1967, (277), 26, 1425.
- (130) SOLOMONS (C.C.), GOODMAN (S.I.), RILEY (C.M.). — Calcium Carbimide in the treatment of Primary Hyperoxaluria. *The New England Journal of Medicine*, 1967, (276), 4, 207-210.
- (131) STAUFFER (M.). — Oxalosis. Report of a case, with a review of the literature and discussion of the pathogenesis. *New Engl. J. Med.*, 1960, (263), 386.
- (132) TAKASAKI (E.), SHIMANO (E.). — The urinary excretion of oxalic acid and Magnesium in oxalate urolithiasis. *Invest. Urol., U.S.A.*, 1967, (5), n° 3, 303-12.
- (133) TANRET (P.), THOMAS (J.) et COTTENOT (F.). — Evolution des dépôts oxaliques et lipidiques au cours de la lithiase rénale expérimentale par l'éthylène-glycol et l'acide oxalique. *C.R. Soc. Biol. (Paris)*, 1961, (155), 1025.
- (134) TANRET (P.), THOMAS (J.), THOMAS (E.), COTTENOT (F.). — Influence du sexe sur les formations de dépôts d'oxalate de calcium dans les reins chez le rat intoxiqué par l'éthylène-glycol. *C.R. Soc. Biol.*, 1962, (156), n° 7, 1285.
- (135) TIMMERMANS (L.), HAMOIR (J.-P.), HEUSDEN (A.), WILLEMS (C.), DODINVAL (P.) et LEFEBVRE (P.). — Oxalose et hyperoxalurie primaire. A propos de deux cas de lithiase rénale oxalique récidivante. *J. Urol. Néph.*, 1965, (71), 12, 1117-1130.
- (136) VAILLE (Ch.), DEBRAY (Ch.), MARTIN (Et.), SOUCHARD (M.), ROZE (Cl.). — Sur la lithiase rénale expérimentale à

- l'éthylène-glycol chez le rat mâle et femelle. *Ann. Ph. Fr.*, 1963, (21), 111-116.
- (137) VAILLE (Ch.), DEBRAY (Ch.), MARTIN (Et.), SOUCHARD (M.), ROZE (Cl.). — Sur la lithiase rénale expérimentale à l'éthylène-glycol chez les rats avant sevrage. *Ann. Ph. Fr.*, 1963, (21), 201-206.
- (138) VAILLE (Ch.), DEBRAY (Ch.), MARTIN (Et.), SOUCHARD (M.), ROZE (Cl.). — Commentaires sur les lésions et la pathogénie de la lithiase rénale expérimentale chez le rat. *Ann. Ph. Fr.*, 1963, (21), 207-214.
- (139) VOIGT (G.E.). — Der histochemische Nachweis des Calciums im Calciumoxalat bei der Aethylenglykol-Vergiftung. *Acta path. microbiol. scand.*, 1957, (41), 89.
- (140) WEBER (A.L.). — Primary hyperoxaluria : Roentgenographic, clinical and pathologic findings. *Amer. J. Roentgenol. Radium therapy nucl., Med.*, 1967, (100), n° 1, 154-61.
- (141) WITZLEBEN (C.L.), ELLIOTT (J.S.). — Hereditary hyperoxaluria - Study of a family. *Amer. J. Dis. Child.*, 1966, (111), n° 1, 56-8.
- (142) ZAREMBSKI (P.M.), HODGKINSON (A.). — The renal clearance of oxalic acid in normal subjects and in patients with primary hyperoxaluria. *Invest. Urol., U.S.A.*, 1963, (1), n° 1, 87-93.
- (143) ZAREMBSKI (P.M.), HODKINSON (A.), PARSONS (F. M.). — Elevation of the concentration of plasma oxalic acid in renal failure. *Nature G.B.*, 1966, (212), n° 5061, 511-12.
- (144) ZAREMBSKI (P.M.), HODGKINSON (A.), COCHRAN (M.). — Treatment of Primary Hyperoxaluria with calcium carbimide. *The New England Journal of Medicine*, 1967, (277), 19, 1000-3.
- (145) ZOLLINGER (H.U.) et ROSENMUND (H.). — Urämie bei endogen-bedingter subakuter und chronischer Calciumoxalatniere. *Schweiz. med. Wschr.*, 1952, (82), 1261-1266

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
<i>Introduction</i>	9
CHAPITRE PREMIER. — Notions actuelles sur l'oxalose	11
CHAPITRE II. — Deux observations : discussion	27
CHAPITRE III. — L'oxalose expérimentale	37
CHAPITRE IV. — Recherches sur les effets d'un apport de magnésium dans l'oxalose expérimentale	41
CONCLUSION	71
BIBLIOGRAPHIE	73

ACHEVÉ D'IMPRIMER
SUR LES PRESSES
DE G. DE BUSSAC
A CLERMONT-FERRAND
EN MAI 1969

